

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Bogotá D.C., Colombia

EN ESTA EDICIÓN

Editorial

Histopatología testicular de ratas BIOU: Wistar expuestas a malatión

Prevalencia y caracterización clínica del hipotiroidismo, en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014-2017

Hipoglucemia en pacientes con diabetes *mellitus* en los servicios de urgencias de dos hospitales de Bogotá, 2015-2017

Ejercicio físico de alta intensidad como método de tratamiento para mejorar los niveles glucémicos en el paciente diabético

Neuropatía autonómica cardíaca diabética

Osteomalacia: desde la sospecha clínica al tratamiento. Revisión del tema

Nuevos tratamientos médicos para el cáncer medular de tiroides

Adenoma corticotropo silente: reporte de caso

Calciferoles: las hormonas del momento

Carta al editor: Tratamiento del hipoparatiroidismo con hormona paratiroidea (PTH)



Una publicación de la
**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

CRÉDITOS

Editor General

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité Editorial

Agaph Stella Acosta Prada, MD. (Bogotá, Colombia)

Luz Angela Casas Figueroa, MD. (Cali, Colombia)

Roberto Franco Vega, MD. (Bogotá, Colombia)

Alfredo Jácome Roca, MD. (Ocala, Estados Unidos)

Amanda Páez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)

William Rojas García, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité Científico Consultor

Ernesto Bernal-Mizrachi, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)

Jorge Eduardo Caminos Pinzón, MSc. PhD. (Bogotá, Colombia)

Marco Danon, MD. (Miami, Estados Unidos)

Gustavo Duque Naranjo, MD. PhD. FRACP. (Sydney, Australia)

Camilo Jiménez Vásquez, MD. (Houston, Estados Unidos)

Guido Lastra González, MD. (Columbia, Estados Unidos)

Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

Andrés Julián Muñoz Muñoz, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)

Alexia Peña Vargas, MD. PhD. FRACP. (Adelaide, Australia)

Myriam Sánchez de Gómez, MSc. (Bogotá, Colombia)

Junta Directiva 2019 - 2021

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Presidente: Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)

Vicepresidente: Katherine Restrepo Erazo, MD. (Cali, Colombia)

Secretario: José Luis Torres Grajales, MD. (Medellín, Colombia)

Fiscal Médico: Rafael Castellanos Bueno, MD. (Bucaramanga, Colombia)

Presidente Capítulo Bolívar Grande: Alejandro Castellanos Pinedo, MD. (Montería, Colombia)

Presidente Capítulo Caribe: Carlos Cure Cure, MD. (Barranquilla, Colombia)

Presidente Capítulo Central: Luis Felipe Fierro Maya, MD. (Bogotá, Colombia)

Presidente Capítulo Eje Cafetero: Alejandro Marín Sánchez, MD. (Pereira, Colombia)

Presidente Capítulo Noroccidente: Claudia Monsalve Arango, MD. (Medellín, Colombia)

Presidente Capítulo Nororiental: Harold García Touchie, MD. (Cúcuta, Colombia)

Presidente Capítulo Suroccidente: Mónica Yanneth Barraza Gerardino, MD. (Cali, Colombia)

Coordinación Editorial

Natalia Andrea Arcila Murcia

E-mail: revista@endocrino.org.co

Teléfono: (00571) 6420243 - 6420245

Página web: <http://revistaendocrino.org>

Revisión Editorial, Diagramación e Impresión

Distribuna Editorial Médica

Revisión médica: Jhon Jairo Botello Jaimes, MD., Juan Carlos Pineda, MD.

Diseño y diagramación: Arley Bácares Tique

Corrección de estilo: Elisa Amézquita Ospina

ÍNDICE

EDITORIAL

Editorial ▶ 250

ARTÍCULO ORIGINAL

Histopatología testicular de ratas BIOU: Wistar expuestas a malatión
Serrano R, Hernández GA, Hung S, Lozano R, Paoli M, Gómez R. ▶ 252

Prevalencia y caracterización clínica del hipotiroidismo, en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014-2017
Espitia FJ, Orozco L. ▶ 260

Hipoglucemia en pacientes con diabetes *mellitus* en los servicios de urgencias de dos hospitales de Bogotá, 2015-2017
Chaves W, Martínez L, Díaz D, Hernández D, Sanabria M. ▶ 269

Ejercicio físico de alta intensidad como método de tratamiento para mejorar los niveles glucémicos en el paciente diabético
Pereira JE, Peñaranda DG, Pereira R, Pereira P, Mijangos AD. ▶ 277

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neuropatía autonómica cardíaca diabética
González J, Castaño O, Duque M. ▶ 292

Osteomalacia: desde la sospecha clínica al tratamiento: revisión del tema
Duque V, Barrera N, Gómez J, Guerra V, Ceballos L, Aristizábal N. ▶ 298

Nuevos tratamientos médicos para el cáncer medular de tiroides
Román-González A, Mejía S, Zapata M. ▶ 306

PÁGINA DEL RESIDENTE

Adenoma corticotropo silente: reporte de caso
Gómez C, Taboada L. ▶ 312

HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGÍA

Calciferoles: las hormonas del momento
Jácome A. ▶ 318

CARTA AL EDITOR

Descubrimiento de la testosterona
Jácome A. ▶ 326

RECOMENDACIONES A LOS AUTORES

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo ▶ 328

ÍNDICE DE MATERIAS Y AUTORES
VOLUMEN 6, NÚMEROS 1 AL 4 DEL 2019 ▶ 335



Una de cada dos personas tiene
sobrepeso u obesidad*.

Su rol es fundamental
para el abordaje
de la obesidad
en Colombia.

www.laverdaddesupeso.com

*Encuesta Ensin 2015



Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk® Colombia S.A.S., NIT: 900.557-3.
Calle 125 No. 19-24 Piso 6. Teléfono: +57 314 9990
Derechos reservados 2019
CO19SX00009

EDITORIAL

Completamos ya siete años de actividades con la publicación de este número 4 del volumen 6 de nuestra revista. Ha sido un largo proceso de esfuerzos, afortunadamente, bien recompensados por la aceptación que ha tenido en el ámbito médico, por la lenta pero positiva respuesta del cuerpo médico para motivarse a publicar artículos en el órgano de difusión de nuestra sociedad e igualmente, y no menos importante, por el posicionamiento que ha tenido dentro de la industria farmacéutica, al tener como indicador el deseo de los laboratorios de pautar publicitariamente en nuestra revista.

Vale la pena resaltar el aumento del número de artículos sometidos a revisión para su publicación, los cuales provienen no de los centros de entrenamiento en posgrado de endocrinología, sino de especialistas de varias regiones del país, quienes muestran sus esfuerzos aislados y valiosos para hacer investigación. Esto me permite replantear el trabajo que estamos haciendo en nuestros programas de entrenamiento para fomentar la investigación y publicaciones de nuestras actividades.

Sorprende que, a pesar de tener siete centros con formación en endocrinología, los aportes de material se han concentrado en dos o tres, y los restantes poco o nada han intentado publicar en nuestra revista. Podría ser porque, para propósitos de posicionamiento en Colciencias o ante el Consejo Nacional de Acreditación, tratan de publicar en revistas “indexadas” para lograr mejores puntajes de evaluación, o porque nuestros trabajos de grado están ligados, por políticas de las universidades, a publicación obligatoria en las revistas de las mismas instituciones. Por ello, entonces, surge la inquietud de si se necesitan en Colombia 56 revistas, correspondientes a 56 facultades de medicina.

Un aspecto muy importante y sutil que he observado en los artículos que se someten al comité editorial es el perfil de estos. Siempre pensamos que los trabajos que sirven son los que se denominan *estudios clínicos aleatorizados* y que son los que realmente aportan al conocimiento. Pero, en nuestro medio no tenemos aún la información de lo que sucede con algunas patologías frecuentes o raras; es decir, no tenemos estadísticas propias y es ahí donde los trabajos descriptivos toman un papel importante en el contenido de las revistas.

Ese tipo de artículos descriptivos –que para algunos epidemiólogos clínicos no tienen ningún valor científico– son los que nos van mostrando lentamente cuál es nuestra realidad epidemiológica y van a ser el soporte para generar proyectos de investigación que realmente tengan un efecto social significativo. Ese es el tipo de artículos que he visto llegar últimamente a nuestro comité editorial, artículos de tipo descriptivo que muestran nuestra realidad, ya sea de un hospital o de una población, pero que, en últimas, nos permiten detallar una realidad propia.

Los que hemos intentado publicar un trabajo original en una revista indexada, sabemos el calvario que eso significa. Someterlo a una revista científica, esperar un concepto inicial, hacer ajustes según las recomendaciones y, finalmente, recibir el concepto de *aceptado*, puede ser un proceso que tarde un año. Además, como un artículo no se puede someter a varias revistas al tiempo, lograr la publicación en alguna puede ser desgastante, sin hablar de las revistas que exigen dinero para la publicación.

Por un tiempo pensé que, por ser de estas latitudes, la aceptación para publicación era difícil; sin embargo, especialistas de renombre en Europa me comentan que esa misma situación la viven ellos. Puede ser algo tranquilizador saber que los múltiples rechazos a nuestros trabajos son “gajes” del oficio.

Basados en esta experiencia, deseo invitar a todos los médicos que trabajan en temas de endocrinología a que sometan sus trabajos para publicación en nuestra revista, con el objetivo de cumplir con los requisitos –difíciles, por cierto– de ser una revista indexada en un corto plazo, que sea orgullo de nuestra asociación y de nuestro país.

William Rojas García, MD

Médico Internista, Endocrinólogo,

Especialista en Docencia Universitaria.

Profesor titular y Jefe, Especialización de Endocrinología,

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Jefe, Servicio de Endocrinología, Hospital de San José.

Miembro de Número, ACE.

Miembro, Comité Editorial, Revista Colombiana de

Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Ya incluidos en el
PBS

Biosett® Teriparatida

Activa la vida
Reconstruimos mucho
más *que los huesos.*

Biosett® es la
teriparatida para

30
días

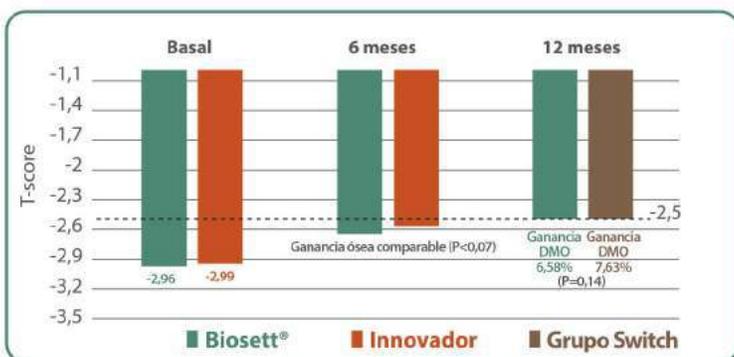
de
tratamiento

vs Competidores en pen con
apenas 28 dosis (como máximo)

Primer biosimilar de teriparatida con estudio de eficacia y seguridad comparativo vs. "innovador"

Eficacia: Evolución de la DMO (densidad mineral ósea)

Comparación del T-score en L1-L4



Conclusiones:

Ambos productos incrementan de manera similar^{1,2}:

- La densidad mineral ósea en columna lumbar.
- Los marcadores de formación y resorción ósea.

BIOSETT® 20 µg, Teriparatida - Registro Sanitario INVIMA N° 2018M-0018175. **CONDICIONES DE VENTA:** Venta bajo receta facultativa. **FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable. **VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:** subcutánea. **PRINCIPIO ACTIVO:** cada ml contiene Teriparatida (origen ADN recombinante) en solución conteniendo 250 µg/ml (250 µg en cada frasco ampolla - vial - 20 µg en cada jeringa prellenada), mantil, ácido acético glacial, hidróxido de sodio y metacresol (presente solo en los viales). **INDICACIONES:** 1. Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporoótica previa. 2. Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica (administración de 5 mg diarios de prednisona o su equivalente por más de 3 meses). 3. Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa (definida como más de una fractura por fragilidad y densidad mineral ósea muy baja [Tscore <-3.5]). 4. Mujeres mayores de 65 años con Tscore <-2.5 y fractura vertebral previa. **DOSEIFICACIÓN:** La dosis recomendada de Biosett® es de 20 microgramos, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o en el abdomen. La duración total del tratamiento no debe exceder 24 meses. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Hipercalcemia preexistente. Insuficiencia renal severa. Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria de la inducida por corticoides, incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Pacientes con tumores óseos o metastásis óseas deben ser excluidos del tratamiento con Teriparatida. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Indicar al paciente que este producto no debe ser utilizado si alguna vez le han diagnosticado cáncer óseo u otros tipos de cáncer que hayan comprometido sus huesos. Tampoco si tiene enfermedad de Paget ósea o tiene niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre sin explicación aparente. Tampoco en algunas enfermedades de los huesos, por lo que en caso de duda deberá consultar a su médico. Tampoco deben recibir este producto los pacientes que hayan recibido radioterapia que haya podido afectar sus huesos. Recomendar al paciente que, si se mueve después de una inyección, debe sentarse o recostarse hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, el paciente deberá consultar con el médico antes de continuar con el tratamiento. Para ayudar al paciente a recordar inyectarse Biosett®, deberá indicarse al paciente que se inyecte cada día a la misma hora. Este medicamento también puede ser utilizado al momento de tomar alimentos, o alejado de ellos en forma indistinta. Deberá recordarse al paciente que el medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual y no se lo debe recomendar a otras personas. **CAUCIONES:** mutagénesis y trastornos de fertilidad; La teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar. Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis y un aumento en la incidencia de osteosarcoma debido probablemente a un mecanismo epigenético. La teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente escasa. No se han observado tumores óseos en las monjas a quienes se les ha realizado ooforectomía y que fueron tratadas durante 18 meses con teriparatida. Además, no se han observado osteosarcomas durante los ensayos clínicos o durante el estudio de su seguimiento posttratamiento. Sin embargo, el cáncer óseo primario o secundario, así como la irradiación ósea previa contraindicarían el uso de Biosett®. El embarazo: La teriparatida no produjo teratogenia en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 mg/kg experimentaron resorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ion calcio en sangre en comparación con los roedores. Esencialmente se desconoce en humanos el efecto de teriparatida sobre fertilidad, embarazo o lactancia. Aunque la mayoría de las usuarias previsibles son mujeres menopáusicas, algunas pueden estar en edad féril (por ejemplo, mujeres en tratamiento con corticoides). Se recomienda a las pacientes no utilizar Biosett® si están embarazadas o en la lactancia. También se les estimulará a comentar con su médico si están en período de lactancia o si planean estarlo. Las mujeres en edad féril deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Biosett®. Se les recomienda a las pacientes que deseen embarazarse durante el tratamiento con Biosett®, que se les indique que el embarazo debe interrumpirse al momento de iniciar el tratamiento con Biosett®, ya que se desconoce si Biosett® se excreta en la leche materna. Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. Biosett® no debe utilizarse en niños (menores de 18 años) o en adultos en crecimiento. Empleo en ancianos: Es previsible que la mayoría de los pacientes que reciben Biosett® sean mujeres menopáusicas, en muchos casos de edad avanzada. En un estudio clínico se evaluó el efecto de la edad avanzada sobre el efecto de la teriparatida, analizando la respuesta en mujeres menores o mayores de 75 años. No se detectaron interacciones significativas entre edad y tratamiento en los marcadores de recambio óseo, densidad mineral ósea en cuello de fémur, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales por fragilidad, pérdida de peso, hiponatremia o hipocalcemia. En cambio, existió interacción entre la edad y la densidad mineral ósea en columna lumbar resorbida por los autores por un aumento en el grupo placebo. Al evaluar seguridad, tampoco existió interacción entre tratamiento y edad. Los autores concluyeron que la edad no afecta la eficacia ni la seguridad de teriparatida en mujeres menopáusicas con osteoporosis. Sin estudio europeo en octogenarias con osteoporosis no se identificó ningún riesgo especial en ellas. Empleo en insuficiencia hepática y renal: Se recomienda emplear con precaución en disfunción renal moderada y evitarla en la severa. **REACCIONES ADVERSAS:** Como cualquier medicamento, Biosett® puede tener efectos adversos en algunos pacientes. Los más relevantes son alteraciones gastrointestinales incluyendo náuseas, reflujo y hemoerrosias, palpitaciones, disnea, dolor de cabeza, fatiga, astenia, depresión, mareos, vértigo, anemia, aumento en la sudoración, calambres musculares, dolor gástrico, migrañas y artralgias. Los efectos adversos más frecuentes (más del 10% de los individuos tratados) son malestar general, dolor de cabeza, mareo y dolor en los brazos o en las piernas. En 1% a 10% de los pacientes se produce aumento de los niveles de colesterol en sangre, depresión, dolor neurológico en miembros inferiores, desvanecimiento, palpitaciones, sudoración, calambres, pérdida de energía, somnolencia preordenada. Los efectos adversos menos frecuentes (menos del 1% de los individuos tratados) son migrañas, artralgias y edema, principalmente de manos y pies, aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial baja, acidez, hemorroides, incontinencia urinaria, poliquistosis, aumento de peso y reacciones en el sitio de la inyección. En el caso de estas últimas, algunos pacientes pueden experimentar molestias como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picazón, hematomas o ligero sangrado alrededor de la zona de inyección. Esto suele desaparecer en unos días o semanas; en caso de persistencia, se requiere consulta médica. En algunos pacientes tratados con teriparatida se ha observado un incremento en los niveles de calcio en sangre. La teriparatida puede ocasionar un aumento en los niveles de la fosfatasa alcalina. Algunos pacientes (1 a 10 de cada 10.000 individuos tratados) han experimentado reacciones alérgicas inmediatamente después de la inyección de teriparatida, que consisten en una dificultad al respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor de pecho. **SOBREDOSIS:** Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada. Los efectos adversos esperables por una sobredosis incluyen náuseas, vómitos, mareos y dolor de cabeza. **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Biosett® debe conservarse siempre en la nevera (entre 2°C y 8°C), en su empaque original. En el caso de la presentación vial, puede utilizarse Biosett® durante 28 días después de realizar la primera inyección, siempre que los viales permanezcan entre 2°C y 8°C (en helado). Biosett® no debe congelarse. Se debe evitar colocar los viales o jeringas con el producto cerca del congelador de la heladera para prevenir su congelación. No se debe usar Biosett® si está o ha estado congelado. Cada vial debe desecharse en forma adecuada después de 28 días de uso, aunque no esté completamente vacío. Mantener fuera del alcance de los niños. **ELABORADO POR:** BIOSIDUS S.A., Construcción 4234, C1254AARX Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina - farmaciogviancia@biosidus.com.ar.

Referencias:
1. Faisst JM y col. Clinical comparison of efficacy of two teriparatide formulations: Osteofort® and Fortec®. Endocrine Reviews. 2015;12.
2. Faisst JM y col. Clinical comparison of efficacy of two teriparatide formulations: Osteofort® and Fortec®, world congress on osteoporosis, WCO_10F 2015, Milan, Italy - Poster 506.

ARTÍCULO ORIGINAL

Histopatología testicular de ratas BIOU: Wistar expuestas a malatión

Testicular histopathology of rats BIOU: Wistar exposed to malathion

Serrano R¹, Hernández GA¹, Hung S¹, Lozano R², Paoli M³, Gómez R⁴.

¹Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

²Médico especialista en Patología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

³Médico especialista en Endocrinología. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora titular del posgrado de Endocrinología de la Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

⁴Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Doctor en Ciencias Médicas. Fellow en Andrología. Director del posgrado de Endocrinología de la Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Ronald Andrés Serrano Uribe

Correo electrónico: rounald@gmail.com

Fecha de recepción: 13/02/2019

Fecha de aceptación: 20/03/2019

Resumen

Objetivo: determinar la histopatología de los testículos de ratas BIOU: Wistar expuestas crónicamente a malatión en comparación con ratas no expuestas.

Métodos: estudio experimental con 20 ratas machos asignadas al azar, 10 al grupo control y 10 al expuesto. La exposición consistió en la aplicación crónica de malatión de manera inhalada una vez a la semana durante 2 horas, por 14 semanas; las dosis empleadas fueron equivalentes a las usadas por humanos en agricultura. El grupo control fue expuesto a un placebo (agua destilada) al aire libre por el mismo lapso. Luego, fueron sacrificadas, se obtuvo una muestra sérica para la determinación de la acetilcolinesterasa y se les extrajeron los testículos para el estudio histopatológico.

Resultados: los niveles de acetilcolinesterasa fueron significativamente más bajos ($p = 0,0001$) en el grupo expuesto que en el grupo control. En el estudio histopatológico con microscopía de luz, en el grupo expuesto se evidenció una vacuolización del epitelio germinal en el 50 % de los casos ($p = 0,016$) para un *odds ratio* (OR) de 3,00 (95 %: 1,46-6,13), así como espermatogénesis incompleta en el 40 % ($p = 0,043$) para un OR de 2,66 (95 %: 1,41-5,02); por su parte, no hubo

alteraciones en el grupo control. Se observó una correlación inversa significativa ($p = 0,0001$) entre el número de alteraciones histopatológicas y la actividad de la acetilcolinesterasa.

Conclusiones: estos resultados demuestran que la exposición crónica a malatión en ratas BIOU: Wistar puede producir efectos deletéreos en el sistema reproductivo de las ratas.

Palabras claves: disruptores endocrinos, histopatología, testículo, malatión.

Abstract

Objective: To determine the histopathology of the testes of BIOU: Wistar rats chronically exposed to malathion compared to non-exposed rats.

Methods: Experimental study with 20 male rats randomized, 10 to the control group and 10 to the exposed group. The exposure consisted in the chronic application of inhaled malathion once a week for 2 hours for 14 weeks, with equivalent doses to those used by humans in agriculture. The control group was exposed to a placebo (distilled water) in the open air for the same interval time. Afterwards, they were sacrificed, a serum sample was obtained for the determination of acetylcholinesterase and the testicles were extracted for histopathological study.

Results: Acetylcholinesterase levels were significantly lower ($p = 0.0001$) in the exposed group than in the control group. In the histopathological study with light microscopy, in the exposed group, vacuolation of the germinal epithelium was observed in 50 % of the cases ($p = 0.016$) for an odds ratio of 3.00 (95 %: 1.46-6.13), as well as incomplete spermatogenesis in 40 % ($p = 0.043$) for an odds ratio of 2.66 (95 %: 1.41-5.02), while there were no alterations in the control group. There was a significant inverse correlation ($p = 0,0001$) between the number of histopathological alterations and acetylcholinesterase activity.

Conclusions: These results show that chronic exposure to malathion in BIOU: Wistar rats can produce deleterious effects on their reproductive system.

Keywords: endocrine disruptors, histopathology, testis, malathion.

Introducción

Un disruptor endocrino es aquella sustancia química exógena o mezcla de compuestos que se encuentra en el medio ambiente y tiene la capacidad de interferir con la síntesis, secreción, transporte, acción, metabolismo o eliminación de las hormonas naturales presentes en el cuerpo que son indispensables para la homeostasis, la reproducción y los procesos de desarrollo^(1, 2). Las investigaciones llevadas a cabo han demostrado los efectos potencialmente dañinos de los disruptores endocrinos en el cuerpo humano y han permitido aumentar los conocimientos en el área de la biología y la toxicología ambiental.

Es conocido que los compuestos con mecanismos de disrupción endocrina pueden afectar seriamente la reproducción humana, al evidenciarse una disminución considerable en los biomarcadores de fertilidad, en particular en el recuento de espermatozoides en poblaciones humanas que han estado expuestas a estas sustancias⁽³⁻⁶⁾. Debido a los efectos tóxicos que estas sustancias pueden generar, se han implementado medidas de restricción para su uso en ciertos países, en donde la exposición de la población es importante. Sin embargo, la exposición humana a los disruptores endocrinos es inevitable cuando estos productos químicos son utilizados en las industrias o están ampliamente dispersos en el medioambiente, como es el caso de los pesticidas.

Un pesticida se define como una sustancia o combinación de productos químicos usados para prevenir, destruir, repeler y mitigar plagas, como nemátodos, ratas, ácaros, insectos, maleza y hongos⁽⁷⁾. Dentro de los pesticidas considerados como disruptores endocrinos se encuentran los organoclorados y los organofosforados. El malatión, un pesticida organofosforado, ha sido ampliamente utilizado en la agricultura y en el uso doméstico para el control de plagas, por lo que ha generado una gran exposición a altos niveles tanto en humanos como en animales⁽⁸⁾.

El malatión tiene la propiedad de inhibir la actividad de la acetilcolinesterasa en tejidos específicos, así como de afectar el sistema reproductivo masculino y la espermatogénesis. Estudios experimentales con ratones demostraron que la exposición a este pesticida reduce la producción de espermatozoides, disminuye las formas espermáticas normales, altera la esteroidogénesis e induce la apoptosis de las células germinales con la depleción subsiguiente del epitelio seminífero⁽⁹⁻¹²⁾. El objetivo de este estudio fue comparar los cambios histológicos de los testículos y la actividad de la acetilcolinesterasa sérica en ratas expuestas crónicamente a malatión inhalado con respecto a ratas no expuestas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de investigación básica de tipo experimental en animales. Se utilizaron ratas machos de la línea B10U: Wistar, con un peso promedio de 300 g, las cuales fueron suministradas por el bioterio de la Universidad de los Andes (Mérida,

Venezuela) y trasladadas a las instalaciones del laboratorio de farmacología y toxicología de la facultad de medicina de la misma universidad; allí permanecieron durante todo el trabajo. Se ubicaron en sus respectivas jaulas, se pesaron y se les dio una semana como período de adaptación. Las ratas se sometieron a ciclos constantes de 12 horas de luz y de oscuridad, y se mantuvieron a una temperatura de 22-24°C, con ventilación continua. Todas las ratas se manipularon de acuerdo con la guía estándar para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Se utilizó como material tóxico el malatión, nombre comercial Malathion® 57 %, cuyos componentes son el malatión al 57 % e ingredientes aditivos (43 %). Este es fabricado por Insecticidas Internacionales C.A. (INICA). La preparación se realizó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante; esto es, una dilución en una proporción de 1:100 con agua destilada. Se estudiaron 20 ratas, las cuales se distribuyeron al azar en dos grupos, 10 al grupo control y 10 al expuesto. El grupo expuesto fue sometido a la aplicación de malatión de manera inhalada. El tiempo y la frecuencia por semana de exposición al malatión en los animales de experimentación, así como la cantidad y preparación de este, se hicieron de acuerdo con las instrucciones del fabricante, en dosis equivalentes a las usadas por los humanos en agricultura.

La cantidad fue calculada de acuerdo con el área de aplicación, teniendo en cuenta que se usa de 1 a 3 litros de malatión por hectárea. Se aplicaron, de acuerdo con las medidas del área, 4 mL de la dilución (1:100) a través de una asperjadora sobre las jaulas, en una instalación al aire libre, donde quedaron expuestas las ratas por dos horas. Luego fueron llevadas dentro de las instalaciones del laboratorio y fueron observadas diariamente, vigilando signos de toxicidad aguda y, por ende, sufrimiento del animal.

La exposición se hizo una vez a la semana por catorce semanas (crónica). Las ratas del grupo control fueron expuestas a un placebo (agua destilada), de igual manera, al aire libre por el mismo intervalo de tiempo. Al término de la exposición, antes de la anestesia con enflurano inhalado al 1 % durante aproximadamente 10 minutos, las ratas de cada grupo fueron sacrificadas. Se practicó la necropsia. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción ventricular para la determinación de la acetilcolinesterasa, y el suero poscentrifugación fue conservado a -20°C hasta el momento de su análisis. Después, se extrajeron ambos testículos, los cuales se fijaron con líquido de Bouin durante 24 horas; luego, se seccionó en segmentos pequeños, máximo de 0,5 cm.

Luego de la fijación, se siguieron los pasos de lavado, aclaramiento, fijación e inclusión en parafina y después se realizaron los respectivos cortes con el microtomo. Los cortes de 5 µm se colocaron en un portaobjetos y fueron coloreados con hematoxilina-eosina, para ser analizados por microscopía de luz. La determinación de la acetilcolinesterasa se llevó a cabo en el laboratorio de farmacología de la facultad de medicina. Las muestras de

suero sanguíneo fueron procesadas por el método de hidroxamato de Hestrin, modificado por Truhaut y Vernin⁽¹³⁾, y analizadas por espectrofotometría a 520 nm. La manipulación de los animales se llevó a cabo cumpliendo con el reglamento establecido por la comisión de bioética en BIOULA para protocolos de investigación y docencia que involucran animales de laboratorio, la cual fue aprobada para la realización del estudio.

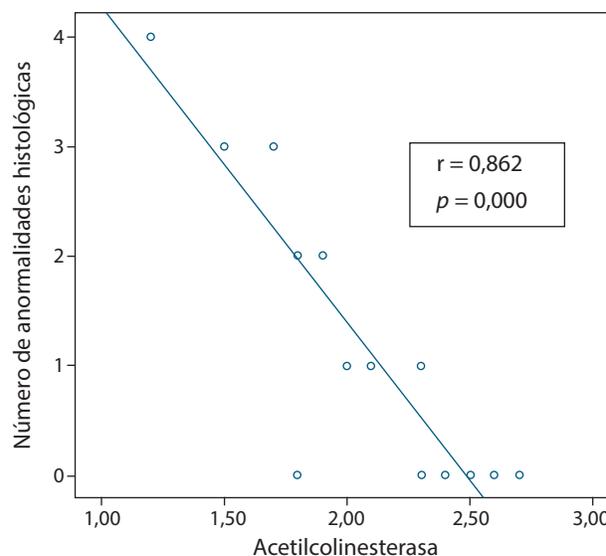
Para el análisis de los datos se usó el programa estadístico SPSS para Windows, versión 20. Las variables cuantitativas se expresaron como promedio ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil); y para la comparación se usó la prueba de la U de Mann Whitney. Se realizó una correlación de Spearman entre las variables estudiadas. Las variables cualitativas se presentaron como número absoluto y porcentaje, se estableció su asociación mediante la aplicación de la prueba exacta de Fisher y se determinó la probabilidad de riesgo (odds ratio [OR]) de alteración testicular por exposición al malatión. Se consideró un nivel de significancia cuando el valor de *p* fue menor de 0,05.

Resultados

Se analizaron 20 ratas Wistar, 10 expuestas y 10 controles. En la **Tabla 1** se presentan los valores de peso y acetilcolinesterasa en el grupo control y el grupo expuesto a malatión. Con respecto al crecimiento corporal, no se observaron diferencias significativas en el peso inicial y final del estudio entre los animales del grupo control y el expuesto. Los niveles de acetilcolinesterasa fueron significativamente más bajos en el grupo expuesto (*p* = 0,0001) en comparación con el grupo control.

En cuanto a la relación entre los niveles de acetilcolinesterasa y el número de anomalías histológicas presentes en los testículos de las ratas (**Figura 1**), se encontró una relación inversa significativa fuerte (*r* = -0,862; *p* = 0,000); esto es, en la medida que disminuyen los niveles de acetilcolinesterasa, se incrementa el número de anomalías histológicas presentes.

Figura 1. Correlación de los niveles de acetilcolinesterasa (UC/50 µL) con el número de anomalías histológicas presentes en el grupo expuesto.



Hallazgos histopatológicos a la microscopía de luz

En el estudio histológico con microscopía de luz en los testículos de los animales expuestos al malatión se observó una vacuolización del epitelio germinal en el 50 % de los casos. La espermatogénesis avanzaba hasta la etapa de espermatozoides I en el 40 % de los epitelios. Las células germinales mostraron núcleos picnóticos. El intersticio presentó hiperemia moderada; y los túbulos seminíferos, disminución de su diámetro en el 30 %. Se encontró hipertrofia de las células de Leydig, hialinización de la membrana basal, fibrosis peritubular, desprendimiento del epitelio germinal y engrosamiento de la membrana basal en el 10 % de los casos, mientras que en las muestras del grupo control no se observaron alteraciones histopatológicas.

Tabla 1. Valores de peso corporal y actividad de acetilcolinesterasa en el grupo control y el grupo expuesto a malatión

Variables	Grupo control (n=10)	Grupo expuesto (n=10)
Peso inicial (g)	234,1 ± 33,9 241,5 (200,0-262,5)	224,5 ± 31,1 212,5 (200,2-246,7)
Peso final (g)	321,2 ± 54,4 305,0 (287,2-357,5)	323,4 ± 27,8 321,5 (305,0-342,5)
Acetilcolinesterasa (U/mL)	2,41 ± 0,24 2,40 (2,37-2,60)	1,76 ± 0,36* 1,85 (1,42-2,02)*

Datos en X±DE y mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney: **p* = 0,0001.

La asociación de la exposición al malati6n con la vacuolizaci6n del epitelio germinal mostr6 significancia estadística (prueba exacta de Fisher: $p = 0,016$) y un OR 3,00 veces mayor de presentar vacuolizaci6n del epitelio germinal en aquellas ratas expuestas a malati6n, en comparaci6n con las ratas control (IC 95 %: 1,46-6,13) (**Figura 2**). Del mismo modo, la espermatogénesis incompleta present6 significancia estadística (prueba exacta de Fisher: $p = 0,043$) y un OR 2,66 veces mayor de presentar esta alteraci6n en las ratas expuestas al compararlas con las ratas control (IC 95 %: 1,41-5,02) (**Figura 3**). No se pudo determinar la significancia estadística con las demás características histopatológicas presentes en los testículos de las ratas expuestas al malati6n.

En la **Figura 4** se muestran algunos cortes del estudio histológico (tinci6n con hematoxilina-eosina) de testículos del grupo control. En la **Figura 4A** se observa la integridad de los túbulo seminíferos con cada uno de sus componentes histológicos. La **Figura 4B** muestra la membrana basal tubular intacta, el intersticio sin alteraciones morfológicas con células de Leydig normales (a) y la túnica albugínea homogénea sin alteraciones (b). Los túbulo seminíferos se presentan con dife-

rentes estadios de maduraci6n completa del epitelio germinal (**Figura 4C**). Finalmente, en la **Figura 4D** se muestra la cola del epidídimo en la que se observan diferentes canalículos con monocapa de células cúbicas y acúmulos de espermatozoides en la luz del tubo (a).

En la **Figura 5** se muestra el estudio histológico con la tinci6n con hematoxilina-eosina de testículos del grupo expuesto. En la **Figura 5A** se observa una vacuolizaci6n moderada del epitelio germinal con maduraci6n poco diferenciable, así como una notable cariopícnosis en la mayoría de las células germinales (a) con leve hipertrofia de las células intersticiales de Leydig (b). En la **Figura 5B** se puede apreciar, adyacente al capilar hiperémico (a), la membrana basal con hialinizaci6n moderada (b); y adyacente se evidencia la vacuolizaci6n intensa de los epitelios germinales con espermatogénesis incompleta (c). La **Figura 5C** muestra grados leves de fibrosis peritubular (a) y una disminuci6n del diámetro del 15 % de los túbulo seminíferos (b). Finalmente, la **Figura 5D** también muestra la disminuci6n en los diámetros de los túbulo (a) ubicados adyacentes a la túnica albugínea (c), así como una luz tubular con espermatogénesis incompleta (b).

Figura 2. Presencia o no de vacuolizaci6n del epitelio germinal en los grupos control y expuesto al malati6n. Prueba exacta de Fisher: $p = 0,016$. OR: 3,00; IC 95 %: 1,46-6,13.

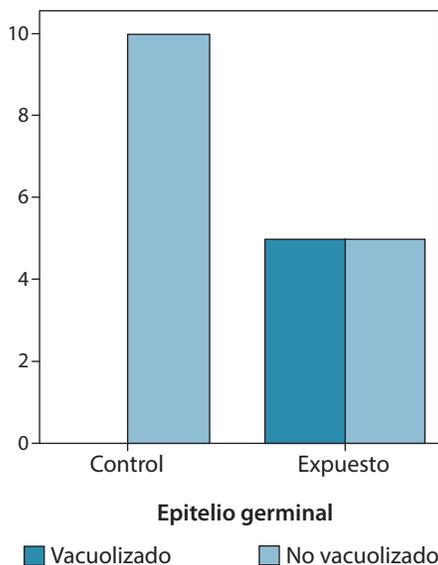


Figura 3. Presencia de espermatogénesis completa o incompleta en los grupos control y expuesto a malati6n. Prueba exacta de Fisher: $p = 0,043$. OR: 2,66; IC 95 %: 1,41-5,02.

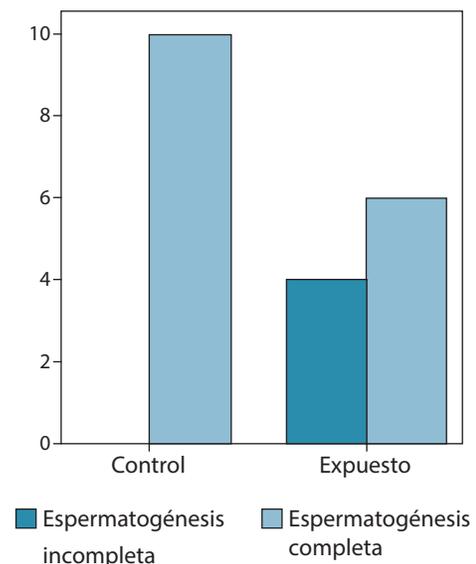


Figura 4. Fotografías de algunos cortes del estudio histopatológico (tinción con hematoxilina-eosina) de testículos de las ratas del grupo control con aumentos de 100X y 400X. Se observa la integridad de los túbulos seminíferos con diferentes estadios de maduración del epitelio germinal, membrana basal intacta e intersticio sin alteraciones morfológicas.

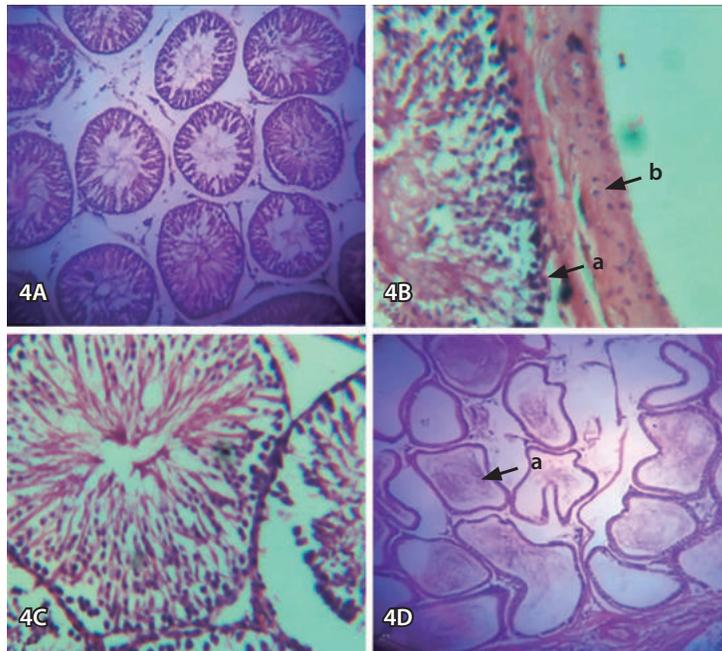
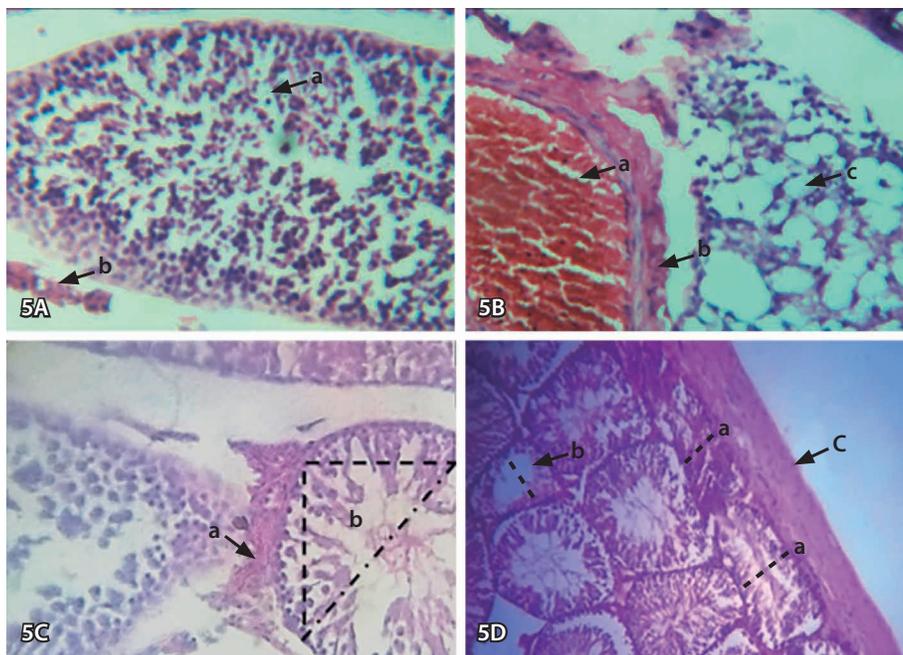


Figura 5. Cortes histológicos (tinción con hematoxilina-eosina) de testículos de las ratas del grupo expuesto con aumentos de 100X y 400X. Se observa vacuolización del epitelio germinal, espermatogénesis incompleta y disminución del diámetro de la luz de los túbulos seminíferos.



Discusión

Diversos estudios epidemiológicos han puesto en evidencia la conexión que existe entre la exposición a compuestos químicos ambientales, específicamente pesticidas, con alteraciones en los diferentes sistemas endocrinos, entre ellos el reproductivo y sus hormonas⁽¹⁴⁻²¹⁾. La exposición a pesticidas conlleva un riesgo potencial de desarrollar trastornos reproductivos masculinos, como la disminución en la calidad del semen e infertilidad; alteraciones del desarrollo fetal, que se manifiesta como anomalías del tracto urogenital, incluyendo hipospadia y criptorquidia, y el cáncer testicular.

Los principales determinantes de los efectos tóxicos causados por los pesticidas en el sistema reproductivo humano incluyen: la dosis, la frecuencia de exposición, la vía de exposición y las características genotípicas de los sujetos expuestos^(22, 23). Los posibles mecanismos fisiopatológicos que explican las alteraciones generadas por los pesticidas en la función reproductiva masculina son: el bloqueo del receptor de andrógenos y la disminución en la conversión de testosterona a dihidrotestosterona⁽²⁴⁾.

El malatión es un insecticida organofosforado ampliamente usado en la agricultura y la jardinería, lo que supone un riesgo de exposición en las personas que lo manipulan a través de múltiples vías como la oral, dérmica e inhalatoria. Este trabajo se basó en la intoxicación crónica con malatión por vía inhalatoria, similar a como ocurre en los humanos, para observar si se producía toxicidad en los testículos de ratas macho Wistar. En la revisión de la literatura se encontró que, en la mayoría de los estudios experimentales con ratas, las vías de administración del malatión fueron la oral⁽²⁵⁻²⁹⁾ y la intraperitoneal^(11, 30, 31).

En nuestro estudio experimental se considera que la intoxicación con malatión del grupo expuesto fue efectiva, ya que, como se esperaba, los niveles de acetilcolinesterasa fueron menores que en el grupo no expuesto. Esto se debe a que el malatión desarrolla su toxicidad a través de la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas; sin embargo, también es capaz de inhibir la acetilcolinesterasa eritrocitaria, la plasmática y la hepática, reaccionando específicamente con la zona esterásica de la enzima colinesterasa, que forma una unión estable e irreversible y la enzima queda inhabilitada para su función normal, lo que produce la disminución de su actividad⁽³²⁾.

En el estudio histopatológico con microscopía de luz se demostró que cinco ratas (50 %) presentaron vacuolización del epitelio germinal; y cuatro (40 %), espermatogénesis incompleta en el grupo expuesto a malatión; y ninguna en el grupo no expuesto. Esto resultó en una asociación significativa y un alto riesgo de alteración histopatológica de los testículos con la exposición crónica a malatión. Por otra parte, se logró determinar que, mientras más bajos fueron los niveles de acetilcolinesterasa, mayor era la presencia de alteraciones histopato-

lógicas en un mismo testículo. Estas alteraciones son debidas al efecto del malatión por la vía inhalatoria, ya que fue la única situación diferente entre los dos grupos de ratas.

No se encontraron estudios de intoxicación crónica inhalatoria con malatión en animales de experimentación para comparar con nuestros resultados; sin embargo, existen dos estudios con intoxicación por vía oral, con reporte histopatológico testicular y con un seguimiento inferior al nuestro. El estudio de Geng y colaboradores⁽²⁵⁾, en el que se expusieron ratas macho Wistar con malatión por vía oral durante aproximadamente 8,5 semanas a dosis bajas y altas, demostró un efecto dependiente de la dosis sobre la espermatogénesis dado por la pérdida y desarreglo de las células espermatogénicas y la vacuolización en el citoplasma de las células de Sertoli. Estos cambios fueron más severos en las ratas del grupo expuesto a las dosis más altas de malatión (108 mg/kg).

Por su parte, Uzun y colaboradores⁽²⁷⁾ estudiaron el efecto tóxico que induce el malatión sobre los testículos de ratas Wistar y el efecto protector de la vitamina C y E al exponerlas por vía oral a una dosis de 27 mg/kg (1/50 de las dosis letal 50) o vitamina C (200 mg/kg) más vitamina E (200 mg/kg) diariamente durante 4 semanas. En el grupo de ratas expuestas al malatión hubo menos células espermatogénicas y necrosis en algunos túbulos seminíferos, así como edema en el tejido intersticial. Por otra parte, en el grupo de malatión más vitaminas hubo menos células espermatogénicas en algunos túbulos seminíferos y edema leve en los tejidos intersticiales. Nuestro estudio demostró resultados similares a los comentados, con el uso de dosis bajas de malatión, pero con un tiempo mucho mayor de exposición (14 semanas), que fue consistente con espermatogénesis incompleta y vacuolización del epitelio germinal.

El mecanismo fisiopatológico por el cual el malatión ejerce su acción sobre el epitelio germinal no está claro; sin embargo, se cree que los efectos del malatión y otros organofosforados relacionados se deben a su capacidad de atravesar la barrera hematotesticular y, con ello, inducir estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. Esto produce daño y degeneración de las membranas de las células espermáticas, y a nivel intersticial tiene un impacto negativo en las células de Leydig. Lo anterior lo soportan estudios experimentales en los que la administración conjunta del malatión con antioxidantes atenúa los efectos tóxicos en el conteo, la motilidad y la morfología espermática, así como la integridad histológica del testículo^(27, 33).

Otro mecanismo fisiopatológico estudiado ha sido la capacidad que puede tener el malatión en inducir la expresión de ciertos genes que producen apoptosis. Se sabe que la proteína Bax promueve la apoptosis al agotar los factores de crecimiento, mientras que la proteína Bcl-2 inhibe la apoptosis al inactivar múltiples proteínas proapoptóticas^(34, 35). El balance entre la expresión de los genes que codifican estas dos proteínas determina si una célula puede o no sobrevivir^(36, 37). Estudios

experimentales en ratones muestran el efecto apoptótico del malatión al incrementar la expresión de Bax y disminuir la expresión de Bcl-2; por lo tanto, el retraso en la diferenciación y proliferación de las células espermatozoides y el reducido número de células espermáticas y espermatozoides podrían atribuirse al malatión⁽²⁵⁾.

En nuestro estudio se demostró que la exposición crónica (14 semanas) de ratas BIOU: Wistar al malatión tiene un impacto en la histofisiología de la gónada masculina. Es por eso por lo que surge una preocupación importante sobre el uso indiscriminado de los pesticidas sin las medidas mínimas generales de protección, lo que puede conllevar a efectos deletéreos en la salud de las personas que manipulan este tipo de sustancias. Nuestro estudio, cuya forma de exposición controlada fue por la vía inhalatoria, similar a la mayoría de las exposiciones crónicas en los seres humanos, es una alerta, aunque no permite extrapolar los resultados a estos. Se recomienda realizar estudios epidemiológicos en humanos expuestos al malatión y correlacionar su potencial efecto como disruptor endocrino sobre el sistema reproductivo masculino.

Fuentes de financiación

- Las fuentes de financiación de la investigación son provenientes de recursos propios de los autores.
- Se utilizaron ratas machos línea BIOU: Wistar, con un peso

Referencias

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
2. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;51:56-70.
3. Safe S. Endocrine disruptors and falling sperm counts: lessons learned or not! *Asian J Androl.* 2013;15(2):191-4.
4. Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health.* 1999;5(2):116-22.
5. Perry MJ, Venners SA, Chen X, Liu X, Tang G, Xing H, et al. Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2011;31(1):75-9.
6. Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2001;109(5):333-44.
7. Jabłońska-Trypuć A, Wołejko E, Wydro U, Butarewicz A. The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor. *J Environ Sci Health B.* 2017;52(7):483-94.
8. Suresh NB, Malik JK, Rao GS, Aggarwal M, Ranganathan V. Effects of subchronic malathion exposure on the pharmacokinetic disposition of pefloxacin. *Environ Toxicol Pharmacol.* septiembre de 2006;22(2):167-71.
9. Rezg R, Mornagui B, El-Fazaa S, Gharbi N. Biochemical evaluation of hepatic damage in subchronic exposure to malathion in rats: effect on superoxide dismutase and catalase activities using native PAGE. *C R Biol.* 2008;331(9):655-62.
10. Rezg R, Mornagui B, El-Fazaa S, Gharbi N. Caffeic acid attenuates malathion induced metabolic disruption in rat liver, involvement of acetylcholinesterase activity. *Toxicology.* 2008;250(1):27-31.
11. Contreras HR, Bustos-Obregón E. Morphological alterations in mouse testis by a single dose of malathion. *J Exp Zool.* 1999;284(3):355-9.
12. Penna-Videau S, Bustos-Obregón E, Cermeño-Vivas JR, Chirino D. Malathion Affects Spermatogenic Proliferation in Mouse. *Int J Morphol.* 2012;30(4):1399-407.

promedio de 300 g, suministradas por el bioterio de la universidad de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela. Estas permanecieron en las instalaciones del laboratorio de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la ULA, bajo las condiciones óptimas de preservación de animales de experimentación durante todo el trabajo.

- Se utilizó como material tóxico el malatión, nombre comercial Malathion® 57 %, cuyos componentes son malatión al 57 % e ingredientes aditivos (43%). Es fabricado por Insecticidas Internacionales C.A. (INICA). Fue adquirido por financiamiento propio de los autores.
- La determinación de la actividad de la acetilcolinesterasa se llevó a cabo en el laboratorio de farmacología de la facultad de medicina de la ULA. Las muestras fueron procesadas por el método de hidroxamato de Hestrin, modificado por Truhaut y Vernin, y analizadas por espectrofotometría a 520 nm.
- El estudio histopatológico con microscopía de luz se realizó en el departamento de patología de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

13. Truhaut R, Vernin H. [micromethod of determination of true cholinesterase activity in whole blood]. *Ann Biol Clin (Paris).* 1964;22:419-28.
14. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiol Camb Mass.* 2003;14(3):269-77.
15. Mocarrelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin Exposure, from Infancy through Puberty, Produces Endocrine Disruption and Affects Human Semen Quality. *Environ Health Perspect.* 2008;116(1):70-7.
16. Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health.* 2000;26(6):492-500.
17. Juhler RK, Larsen SB, Meyer O, Jensen ND, Spanò M, Giwercman A, et al. Human semen quality in relation to dietary pesticide exposure and organic diet. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1999;37(3):415-23.
18. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001;16(8):1768-76.
19. Larsen SB, Giwercman A, Spanò M, Bonde JP. A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers. The ASCLEPIOS Study Group. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 1998;12(6):581-9.
20. Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med.* 2000;42(10):982-92.
21. Lifeng T, Shoulin W, Junmin J, Xuezhao S, Yannan L, Qianli W, et al. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception.* 2006;73(1):92-6.
22. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcón R, López-Guarnido O. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. *Toxicology.* 2013;307:136-45.
23. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(3-5):204-15.
24. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2010;365(1546):1697-712.
25. Geng X, Shao H, Zhang Z, Ng JC, Peng C. Malathion-induced testicular toxicity is associated with spermatogenic apoptosis and alterations in testicular enzymes and hormone levels in male Wistar rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;39(2):659-67.

26. Slimen S, Saloua EF, Najoua G. Oxidative stress and cytotoxic potential of anticholinesterase insecticide, malathion in reproductive toxicology of male adolescent mice after acute exposure. *Iran J Basic Med Sci.* 2014;17(7):522-30.
27. Uzun FG, Kalender S, Durak D, Demir F, Kalender Y. Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2009;47(8):1903-8.
28. Krause W. Influence of DDT, DDVP and malathion on FSH, LH and testosterone serum levels and testosterone concentration in testis. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1977;18(2):231-42.
29. Choudhary N, Goyal R, Joshi SC. Effect of malathion on reproductive system of male rats. *J Environ Biol.* 2008;29(2):259-62.
30. Bustos-Obregón E, González-Hormazabal P. Effect of a single dose of malathion on spermatogenesis in mice. *Asian J Androl.* 2003;5(2):105-7.
31. Navarro OE, Bustos HR, Molina HK, Arriaza C. Efecto del insecticida malathion sobre el epitelio germinativo de testículo de ratón cf1. *Inter-ciencia Rev Cienc Tecnol América.* 2015;40(8):560-3.
32. Fernández A. DG, Mancipe G. LC, Fernández A. DC. intoxicación por organofosforados. *Rev Med.* junio de 2010;18(1):84-92.
33. Uzunhisarcikli M, Kalender Y, Dirican E, Kalender S, Ogutcu A, Buyukkomurcu F. Acute, subacute and subchronic administration of methyl parathion-induced testicular damage in male rats and protective role of vitamins C and E. *Pestic Biochem Physiol.* 2007;87:115-22.
34. Koji T, Hishikawa Y. Germ cell apoptosis and its molecular trigger in mouse testes. *Arch Histol Cytol.* 2003;66(1):1-16.
35. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(1):47-59.
36. Korsmeyer SJ. BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death. *Cancer Res.* 1999;59(7 Suppl):1693s-700s.
37. Basu A, Haldar S. The relationship between Bcl2, Bax and p53: consequences for cell cycle progression and cell death. *Mol Hum Reprod.* 1998;4(12):1099-109.

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia y caracterización clínica del hipotiroidismo, en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014-2017*

Prevalence and clinical characterization of hypothyroidism in pregnant women of the coffee region (Colombia), 2014-2017

Espitia FJ¹, Orozco L².

¹Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia.

Máster en Sexología: Educación y asesoramiento sexual. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España.

Uroginecología, FUCS - Hospital de San José. Unicamp, Brasil.

Integrante del Servicio de Ginecología y Medicina Materno Fetal, Clínica La Sagrada Familia. Armenia, Quindío, Colombia.

²Médico Internista, Universidad El Bosque. Bogotá D.C., Colombia.

Integrante del Servicio de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá D.C., Colombia.

Autor de correspondencia: Franklin José Espitia De La Hoz

Correo electrónico: espitiafranklin@hotmail.com

Fecha de recepción: 07/06/2019

Fecha de aceptación: 30/07/2019

Resumen

Objetivo: conocer la prevalencia del hipotiroidismo en una población de mujeres gestantes del eje cafetero (Colombia).

Métodos: estudio observacional, descriptivo de corte transversal. Se incluyeron mujeres embarazadas con primer ingreso al control prenatal. A todas las gestantes se les realizó la prueba de perfil tiroideo con base en las recomendaciones de la Asociación Americana de Tiroides. Se incluyeron gestantes mayores de edad, con embarazo único, con historia clínica electrónica y sin enfermedad tiroidea preexistente que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron las gestantes con enfermedad neoplásica o hematológica, insuficiencia renal crónica o con anomalías fetales congénitas. El estudio se hizo en tres clínicas del eje cafetero de nivel III, entre el 2014 y 2017. Se realizó un muestreo aleatorio sistemático consecutivo. Se midieron variables sociodemográficas, sintomatología

de hipotiroidismo y antecedentes de salud sexual y reproductiva. Se realizó un análisis descriptivo de la información utilizando medidas de frecuencia absoluta y relativa.

Resultados: de un total de 579 mujeres seleccionadas, se analizaron finalmente 467 (80,65 %). La edad promedio fue de 24,85 (DE \pm 5,3) años. La prevalencia de hipotiroidismo en el grupo estudiado fue de 38,75 % (n = 181), 22,69 % (n = 106) con hipotiroidismo clínico, 15,99 % (n = 75) con hipotiroidismo subclínico y el 12,41 % (n = 58) presentó un trastorno tiroideo autoinmune.

Conclusión: las gestantes del eje cafetero presentan una alta prevalencia de hipotiroidismo, mayor a la reportada en otras zonas del mundo. Es necesario promocionar intervenciones oportunas para establecer un diagnóstico temprano y una terapéutica apropiada.

Palabras clave: hipotiroidismo, embarazo, factores de riesgo, diagnóstico, prevalencia, tiroides.

Abstract

Objective: To establish the prevalence of hypothyroidism in a population of pregnant women in the coffee region (Colombia).

Methods: Observational, descriptive cross-section study. Pregnant women of first admission to prenatal control were included. All pregnant women underwent the thyroid profile test based on the recommendations of the American Thyroid Association. We included pregnant women of legal age, with a single pregnancy, with electronic medical records, without pre-existing thyroid disease who agreed to participate in the study. Pregnant women with neoplastic or hematological disease, chronic renal insufficiency or with congenital fetal abnormalities were excluded. The study was carried out in three tertiary care centers of

*Trabajo ganador del primer lugar en presentación oral en el XV Congreso Colombiano de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

the coffee region between 2014 and 2017. A consecutive systematic random sampling was carried out. Socio-demographic variables, hypothyroidism symptoms and sexual and reproductive health antecedents were measured. A descriptive analysis of the information was made using absolute and relative frequency measurements.

Results: of a total of 579 women selected to participate, 467 (80.65%) were finally analyzed. The average age was 24.85 (SD ± 5.3) years. The prevalence of hypothyroidism in the studied group was 38.75 % (n = 181/479), 22.69 % (n = 106) with clinical hypothyroidism, 15.99 % (n = 75) subclinical hypothyroidism and 12.41 % (n = 58) presented an autoimmune thyroid disorder.

Conclusion: The pregnant women of the Coffee Region have a high prevalence of hypothyroidism, being higher than reported in other areas of the world. It is necessary to promote timely interventions to establish an early diagnosis and appropriate treatment.

Keywords: hypothyroidism, pregnancy, risk factors, diagnosis, prevalence, thyroid.

Introducción

Los trastornos de la tiroides no son excepcionales en las mujeres en edad reproductiva. La disfunción tiroidea en el embarazo puede influir de manera negativa en la salud del binomio madre-hijo y afectar la evolución del embarazo, así como el desarrollo físico y neurológico del neonato. Esta es la razón por la cual las guías clínicas sugieren realizar las pruebas de hormona estimulante de la tiroides tirotropina (TSH) y tiroxina libre (T4) a toda gestante con factores de riesgo⁽¹⁾.

Durante el embarazo suceden una serie de interacciones materno-feto-placentarias en las que ocurre un incremento de las concentraciones de la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG). Esto se debe al incremento de los estrógenos, lo que redundará en un aumento de las hormonas tiroideas⁽²⁾. La gonadotropina coriónica humana (hCG), al presentar homología con la hormona estimulante de la tiroides, actúa estimulando la tiroides y disponiendo la disminución de la TSH materna en el primer trimestre, con una restauración subsiguiente⁽³⁾. Es por esto por lo que la mayoría de los investigadores coinciden al aceptar como valor máximo de TSH en el primer trimestre un rango hasta 2,5 mIU/L^(1,4). Los valores

normales utilizados para la TSH son los recomendados por la American Endocrine Society (AES) y la American Thyroid Association (ATA) (Tabla 1)^(1,5).

El hipotiroidismo es una enfermedad que se caracteriza por la disminución en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas o por un defecto en la actividad del receptor de las hormonas tiroideas. Esto desata un estado hipometabólico generalizado y desencadena repercusiones negativas significativas en todo el organismo⁽⁶⁾.

La prevalencia del hipotiroidismo gestacional oscila entre el 2 % y 5 %^(7,8); 0,3 %-1 % para el hipotiroidismo clínico y 3 %-5 % para el hipotiroidismo subclínico^(9,10). No obstante, la prevalencia varía de acuerdo con los criterios diagnósticos^(7,11), el trimestre del embarazo⁽¹²⁾, el estado nutricional de yodo materno⁽¹³⁾, así como de la edad y la raza.

El diagnóstico clínico se basa en una serie de manifestaciones clínicas inespecíficas (Tabla 2)⁽¹⁴⁾. Los valores diagnósticos de la TSH se han definido por trimestres, pero, en ausencia de rangos propios de referencia, se recomienda aceptar los descritos en la Tabla 1 (valores inferiores a los de la población general)^(15,16).

La TSH se debe cuantificar al comienzo del embarazo, antes de la 9.ª semana. Si se encuentra aumentada se procede a la medición de la tiroxina libre (T4L) y de los anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPOAb), para definir si se trata de un hipotiroidismo clínico o subclínico^(1,3,5). Se sugiere seguir el esquema descrito en la Figura 1.

El hipotiroidismo clínico o subclínico en la gestante suelen tener efectos adversos en el feto; por lo tanto, se deben tratar sin retraso. La levotiroxina oral es la elección junto con suplementos adecuados de yodo. La meta es alcanzar valores de TSH dentro del rango específico para cada trimestre del embarazo, según la Tabla 1^(1,3,5,17).

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia del hipotiroidismo clínico y subclínico en una población de mujeres embarazadas que acudieron a control prenatal en tres clínicas del eje cafetero y caracterizar las manifestaciones clínicas, ya que el hipotiroidismo gestacional se asocia con pobres resultados obstétricos y retraso mental en la descendencia sobreviviente.

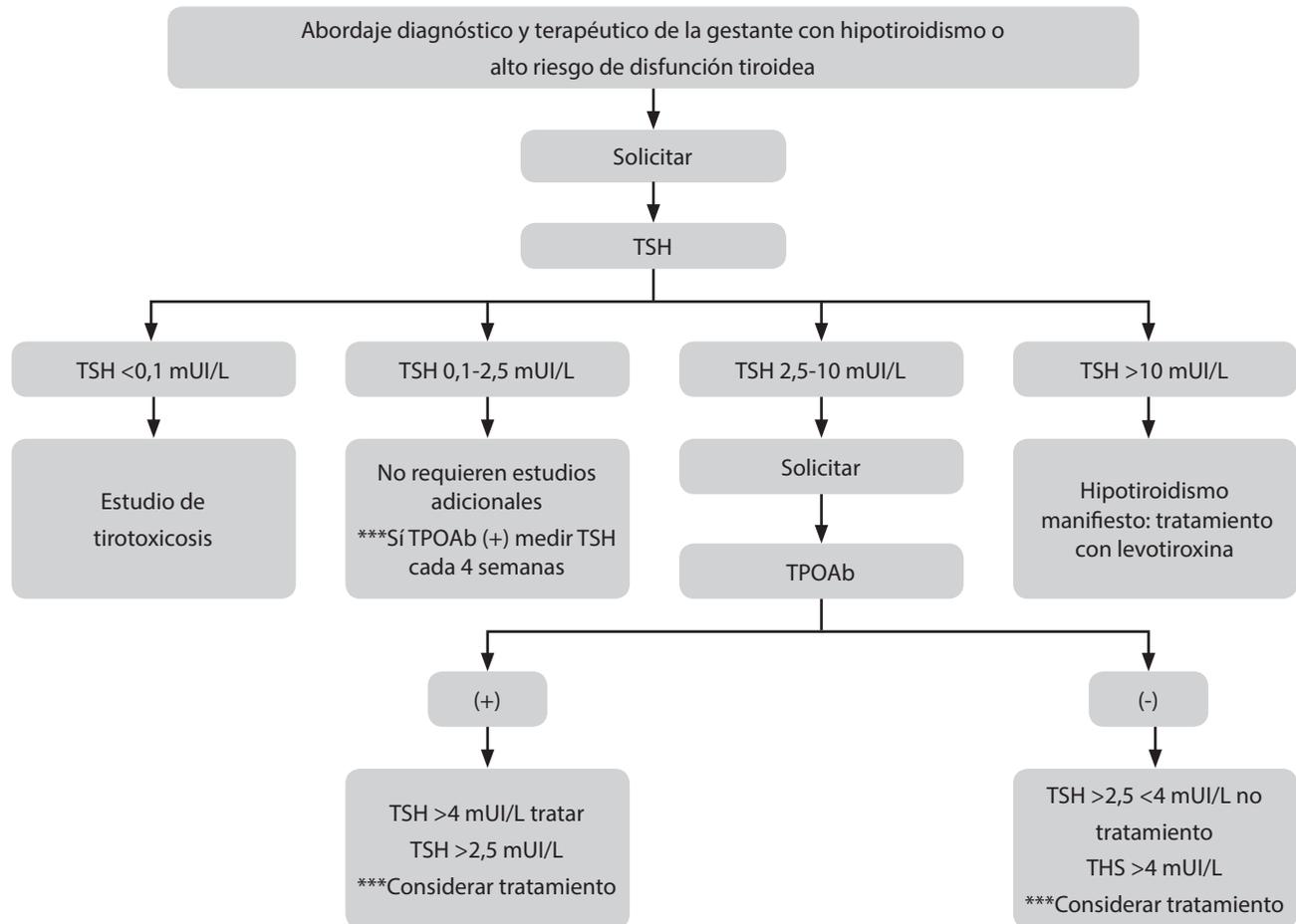
Tabla 1. Valores de referencia de TSH maternos por trimestre del embarazo

Trimestre de gestación	TSH (mUI/L)
Primero	0,1-2,5
Segundo	0,2-3,0
Tercero	0,3-3,0

Tabla 2. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

	Síntomas	Signos
Generales	Intolerancia al calor Astenia Aumento de peso	Hipotermia
Neurológicas	Pérdida de la memoria Cambios en la personalidad	Somnolencia Bradilalia Bradipsiquia Psicosis hipotiroidea Reducción de la audición y el sentido del gusto Ataxia y retraso de la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos Calambres
Neuromusculares	Debilidad Dolor articular	Rigidez articular Síndrome del túnel carpiano
Gastrointestinales	Náuseas Estreñimiento	Macroglosia Ascitis
Cardiorrespiratorias	Disminución de la tolerancia al ejercicio físico	Voz grave y bradilalia Bradicardia Hipertensión leve/moderada Derrame pericárdico Derrame pleural
Esfera gonadal y genital	Reducción de la libido Disminución de la fertilidad Alteraciones menstruales	
Piel y faneras	Piel áspera y fría Edema facial Caída del vello Caída del cabello	Coloración pálida o amarilla Cabello áspero y quebradizo Reducción del pelo del tercio distal de las cejas Uñas estriadas y quebradizas Axilas secas Edema prioritario Edema sin fovea en cara, dorso de las manos y tobillos

Figura 1. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la gestante con disfunción tiroidea.



Materiales y métodos

Diseño y población

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, realizado del 1 de agosto de 2014 al 31 de julio de 2017, en la consulta externa de tres clínicas de las ciudades de Manizales, Pereira y Armenia en el eje cafetero (ubicado en la región central de Colombia). Estas clínicas son de atención de alta complejidad, de carácter universitario, que atienden a personas pertenecientes a los regímenes de aseguramiento contributivo y subsidiado por el Estado en el sistema de seguridad social en Colombia.

Se incluyeron gestantes mayores de edad, con embarazo único, con historia clínica electrónica y sin enfermedad tiroidea preexistente que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron las gestantes con enfermedad neoplásica o hematológica, insuficiencia renal crónica, con anomalías fetales congénitas y las que no consintieron en participar en el estudio.

La muestra se obtuvo mediante muestreo aleatorio sistemático consecutivo y la integraron 579 gestantes; sin em-

bargo, solo 467 (80,65 %) mujeres fueron incluidas. Se hizo el cálculo del tamaño de la muestra tomando como valor de referencia una prevalencia esperada del 20 %, un nivel de confianza del 95 % y una precisión del 0,05. El tamaño óptimo de la muestra resultante fue de 452 casos.

Procedimiento

Se seleccionaron aleatoriamente las pacientes de la población de mujeres adscritas al programa de atención prenatal de cada institución participante, entre las semanas 6 y 39 de gestación y con edades comprendidas entre 18 y 42 años. La recolección de la información estuvo a cargo de las enfermeras entrenadas en el proceso de captación de pacientes y diligenciamiento de formularios, quienes conforman el equipo de investigación. Estas encuestaron a las gestantes antes de ingresar a la consulta con el médico, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. A las que cumplieran con los criterios de selección y aceptaron participar en el estudio se les explicaron los objetivos de la investigación y se les solicitó

diligenciar el consentimiento informado, garantizándose así la confidencialidad en el manejo de la información.

A una de cada dos gestantes que asistieron al control se les tomó la muestra de sangre para la realización de la tirotrópina (TSH). Una vez se tomaron las muestras de laboratorio, se les aplicó un cuestionario de autorreporte en el que se registraron los antecedentes biológicos sociales y demográficos (edad, estado civil, raza, nivel de estudios, ocupación, antecedentes personales y familiares, medicamentos, ingesta de alcohol y tabaquismo), sintomatología, factores de riesgo y nivel de actividad física. Además, se tomaron medidas antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal) y antecedentes ginecoobstétricos (última menstruación, edad gestacional y paridad). Finalmente, se les realizó un examen físico general y del cuello para determinar la presencia de bocio.

En ayunas, a cada gestante se le extrajo 5 mL de sangre de una vena braquial, entre las 8:00 y las 10:00 de la mañana, a lo largo del período de estudio. Las muestras se centrifugaron y analizaron el mismo día de la extracción. Se midió la TSH, la cual se procesó de inmediato en el laboratorio de cada uno de los centros de atención, mediante quimioluminiscencia ampliada, con un equipo Immulite 2000 Siemens. Los resultados se entregaron diariamente a las gestantes.

Cuando las embarazadas del primer trimestre presentaron un nivel de TSH $>2,5$ mUI/L o las del segundo o tercer trimestre mostraron un nivel de TSH $>3,0$ mUI/L, se les citaba nuevamente para realizar un análisis de confirmación de la TSH entre la primera y segunda semana después. En esta ocasión, adicional a la TSH, se realizó la medición cuantitativa de la tiroxina libre (T4L) en suero (aceptando como niveles normales valores entre 0,80-1,80 ng/dL en el primer, el segundo y el tercer trimestre) y los anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPOAb) (se consideraron niveles elevados para los TPOAb, de acuerdo con el *punto de corte* sugerido por el fabricante del equipo utilizado [Immulite]: 35 UI/mL). La información referente a los resultados de laboratorio y los hallazgos del examen físico se registró en la historia clínica y en un formato especial en Excel diseñado por los investigadores.

Variables medidas

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, raza, ocupación, peso, talla, IMC, variables sociodemográficas, antecedentes de salud sexual y reproductiva (edad de inicio de la actividad sexual, edad del primer embarazo, paridad y número de embarazos) y sintomatología de hipotiroidismo (**Tabla 2**). Se consideró hipotiroidismo cuando las concentraciones de TSH eran mayores de 2,5 UI/mL en el primer trimestre y mayores de 3 UI/mL en el segundo y tercer trimestre, según las guías de manejo de la Asociación Americana de Tiroides⁽¹⁸⁾. También se clasificó en hipotiroidismo clínico (TSH elevada y T4L baja) o hipotiroidismo subclínico (TSH elevada, menor de 10 mUI/L y T4L normal).

Análisis estadístico

El análisis se realizó en los programas estadísticos SPSS versión 17.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois) y STATA SE 10.1. Se calculó la prevalencia y se expresó en porcentaje. Las variables numéricas se expresaron como media, con su desviación estándar y rangos; y se extrajo la mediana. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

Aspectos bioéticos

El estudio cumplió con las consideraciones éticas para la investigación en seres humanos, y tanto el protocolo de investigación como el consentimiento informado fueron avalados por los Comités de Ética de las clínicas participantes. También se garantizó la confidencialidad del manejo de la información. Las gestantes con resultados anormales de las pruebas diagnósticas se incluyeron en el protocolo de atención de gestantes de alto riesgo en cada una de las clínicas participantes, donde fueron tratadas por personal médico especializado.

Resultados

Se reclutó un total de 579 gestantes candidatas a participar en la investigación. Se detectaron 9 (1,55 %) con leucemia aguda, 6 (1,03 %) con linfoma y 68 (11,74 %) con trombocitopenia gestacional. De las 496 mujeres restantes, 29 (5,84 %) no se realizaron la T4L ni los Ac-TPO. De esta manera, un total de 467 (80,65 %) gestantes participaron en el estudio.

La edad media de las participantes fue 24,85 [desviación estándar (DE) $\pm 5,3$] años, rango entre 18 y 42 años, la mayoría amas de casa, en unión libre, de estrato medio, residentes del área urbana, hispánicas, multigestantes y del régimen contributivo. El IMC promedio fue 26,3 (DE $\pm 5,8$), el 38,6 % presentó IMC de ≥ 25 . La **Tabla 3** muestra las características sociodemográficas de las gestantes.

Los antecedentes de salud sexual y reproductiva mostraron una mediana de 2 hijos en la paridad (rango entre 0 y 7 hijos). En relación con el número de embarazos, se encontró una mediana de 4 gestaciones (rango entre 0 y 11 embarazos). Un total de 357 (76,44 %) gestantes reportaron una mediana de 1 aborto (rango entre 1 y 3 abortos), y 314 (67,23 %) de los embarazos actuales fueron no planeados. En cuanto a la vía del parto, la cesárea reportó una mediana de 2, con un rango entre 1 y 6. Respecto a la edad del inicio de la actividad sexual, el promedio fue de 16,5 (DE $\pm 2,4$) años. En relación con el primer parto, la edad promedio fue de 16,8 (DE $\pm 2,7$) años, con una mediana de 17 años.

Al momento de la toma del examen, el 46,89 % (n = 219) de las gestantes cursaba el primer trimestre del embarazo, 34,47 % (n = 161) el segundo trimestre y 18,62 % (n = 87) el tercer trimestre. La mediana de la edad gestacional al momento de la realización del examen fue de 17 semanas, con rango entre 6 y 39 semanas. Un total de 113 de las 467 gestantes (24,19 %) iniciaron el control prenatal de manera tardía.

Tabla 3. Características sociodemográficas y en salud sexual y reproductiva de la población de gestantes con hipotiroidismo en el Eje Cafetero (Colombia), 2014-2017

Variable y categorías	n= 467
Edad (años) ± DE	24,85 ± 5,3
Talla (centímetros) ± DE	159,74 ± 6,52
IMC ± DE	26,3 ± 5,8
Raza	
Hispánicas	266 (56,95 %)
Indígenas	89 (19,05 %)
Afrocolombianas	112 (23,98 %)
Estado civil	
Casada	131 (28,05 %)
Unión libre	224 (47,96 %)
Soltera	81 (17,34 %)
Separada-divorciada	20 (4,28 %)
Viuda	11 (2,35 %)
Estrato socioeconómico	
Alto	69 (14,77 %)
Medio	223 (47,75 %)
Bajo	175 (37,47 %)
Ocupación	
Amas de casa	322 (68,95 %)
Empleadas	145 (31,04 %)
Aseguramiento	
Contributivo	337 (72,16 %)
Subsidiado	130 (27,83 %)
Gravidez	
Primigestante	88 (18,84 %)
Multigestante	379 (81,15 %)
Origen	
Urbano	268 (57,38 %)
Rural	199 (42,61 %)

En la población total de las 467 gestantes, el promedio de la TSH en el primer trimestre fue de 2,02 mUI/L (DE ± 0,84); este subió a 2,39 mUI/L (DE ± 0,73) en el segundo trimestre y a 2,65 mUI/L (DE ± 0,92) en el tercer trimestre. La puntua-

ción de la TSH en la población total de las 467 gestantes fue de 2,03 mUI/L (DE ± 0,86). El valor máximo fue de 16,35 mUI/L y el mínimo 0,76 mUI/L. El promedio de la T4L fue 1,07 ng/dL (DE ± 0,89) (rango entre 0,56 y 3,07 ng/dL). En el grupo de embarazadas con hipotiroidismo, la media de la puntuación de la TSH fue de 4,79 mUI/L (DE ± 1,49), donde el valor máximo fue de 16,35 mUI/L (DE ± 1,49) y el mínimo de 3,36 mUI/L. La media de la T4L fue 0,72 ng/dL (DE ± 0,23) con un rango entre 0,26 y 0,77 ng/dL.

El 38,75 % (181/467) arrojó una TSH >2,5 mUI/L; el 22,69 % (106/181) presentó una T4L de 0,53 ng/dL (DE ± 0,37) y 12,41 % (58/181) reportó un valor elevado de Ac-TPO de 38,14 UI/mL (DE ± 8,9), que se consideraron como casos positivos de trastorno tiroideo autoinmune durante el embarazo. Las gestantes con reportes aumentados en los Ac-TPO mostraron valores promedios de TSH elevados (14,08 mUI/L [DE ± 3,85]).

La prevalencia de hipotiroidismo en este grupo de gestantes fue de 38,75 % (n = 181/479); 22,69 % (n = 106) con hipotiroidismo clínico y 15,99 % (n = 75) con hipotiroidismo subclínico. El 12,41 % (n = 58) presentó niveles elevados en los Ac-TPO.

La prevalencia de la sintomatología clínica en el grupo estudiado fue de 36,83 % (n = 172/467). El síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue el estreñimiento con 172 casos (36,83 %), seguido por las parestesias con 158 casos (33,83 %) y, en tercer lugar, la piel fría con 103 casos (22,05 %); el menos frecuente fue la ronquera con 74 casos (15,84 %). Se encontró que, de las 172 gestantes con sintomatología, el 21,51 % presentaba un síntoma, el 44,76 % dos y el 35,46 % tres o más síntomas, con una mediana de 5 síntomas por gestante (rango entre 1 y 10). En la **Tabla 4** se describe la prevalencia detallada de cada síntoma en la población de gestantes con hipotiroidismo.

Tabla 4. Prevalencia síntomas de hipotiroidismo en una población de gestantes del eje cafetero

Síntomas	n	%
Aumento de peso	94	20,12
Disminución de la sudoración	91	19,48
Edema periorbitario	125	26,76
Estreñimiento	172	36,83
Parestesias	158	33,83
Piel fría	103	22,05
Piel gruesa	83	17,77
Piel seca	77	16,48
Ronquera	74	15,84

De las 172 gestantes que presentaron sintomatología clínica de hipotiroidismo, el 61,62 % (n = 106) se diagnosticó con hipotiroidismo clínico; y 38,37 % (n = 66), con hipotiroidismo subclínico. De estos casos, el 23,83 % (n = 41) se consideraron como positivos de trastorno tiroideo autoinmune (hipotiroidismo clínico 15,69 % [n=27/172], e hipotiroidismo subclínico 8,13 % [n = 14/172]).

Discusión

En esta investigación se encontró una prevalencia de hipotiroidismo de 38,75 %. Respecto al resultado de la TSH, se evidenció una prevalencia de 22,69 % de hipotiroidismo clínico y 15,99 % de hipotiroidismo subclínico; de estos casos, el 12,41 % presentó un trastorno tiroideo autoinmune, en donde la prevalencia de manifestaciones clínicas fue de 36,83 %. El estreñimiento (36,83 %) fue el síntoma que se presentó con mayor frecuencia, seguido por las parestesias (33,83 %) y, en tercer lugar, la piel fría (22,05 %). Asimismo, se observó que es inusual la presencia de un solo síntoma (21,51 %).

Al contrastar la prevalencia del hipotiroidismo gestacional encontrada en este estudio, se observan cifras superiores a las reportadas por autores internacionales. Se evidencia que dicha prevalencia fue inferior en Maine (Estados Unidos), pues Klein y colaboradores⁽¹⁹⁾ reportaron un 0,3 % en mujeres de 15 a 18 semanas de gestación. En la India, Nambiar y colaboradores⁽²⁰⁾ reportaron un 4,8 % en embarazadas en el primer trimestre. Estos datos son inferiores a lo documentado por Fukushi y su equipo de investigadores⁽²¹⁾ en gestantes japonesas (0,14 %) o a lo informado por Wang y colaboradores⁽²²⁾ en China (10,9 % en el primer trimestre).

Lo anterior se podría explicar por la edad gestacional en la que se hizo la cuantificación de la TSH, el mayor tamaño de la muestra, así como por los criterios de inclusión de los estudios y las diferencias en aspectos raciales. No pudimos contrastar nuestros resultados con reportes del país, ya que no encontramos estudios similares en Colombia.

El nivel promedio de la TSH fue 4,79 mUI/L (DE \pm 1,49) en las gestantes con hipotiroidismo (rango entre 3,36 y 16,35 mUI/L); este promedio es mucho mayor a la recomendación aceptada como límite superior normal: 2,5 mUI/L⁽¹⁾. Además, se detectó un elevado valor de Ac-TPO (12,41 %), pero inferior a los resultados de Bocos-Terraz y colaboradores⁽²³⁾, que reportaron 14,77 % en España. Esto se asocia con la presencia de enfermedades autoinmunes de la tiroides, lo que explicaría las concentraciones elevadas de TSH en la población total.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en este estudio reporta cifras superiores en comparación con los hallazgos de otras investigaciones (1 % a 2 %)^(24, 25). De acuerdo con lo reportado por Casey y colaboradores⁽²⁶⁾, esto hace previsible el incremento de las probabilidades de acontecimientos adversos. El *American College of Obstetricians and Gynecologists*⁽²⁷⁾

recomienda implementar el tratamiento de manera justificada, en especial si se acompaña de la presencia de anticuerpos antitiroideos, ya que estaría asociada con procesos autoinmunes.

Respecto a las manifestaciones clínicas, nuestros datos no pudieron ser contrastados con otros estudios, ya que no encontramos ningún trabajo que caracterizara la prevalencia de los signos y síntomas en las mujeres embarazadas. Este estudio guía a enfatizar la exploración clínica exhaustiva en las gestantes con la sintomatología descrita (**Tabla 2**), puesto que ayuda en la orientación del diagnóstico de hipotiroidismo, ya que de las 181 gestantes a las cuales se les detectó hipotiroidismo, el 95,02 % (n = 172/181) presentó sintomatología clínica.

Las gestantes con hipotiroidismo (clínico o subclínico) se asocian con mayor riesgo de abortos, anemia, desprendimiento prematuro de placenta, hemorragia posparto, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, prematuridad, bajo peso al nacer, muerte fetal, distrés respiratorio, daño neurológico, disminución del coeficiente de inteligencia, etc.⁽²⁸⁻³⁰⁾. Al observar este estudio, se estima que una de cada tres gestantes, del eje cafetero, presenta hipotiroidismo; por lo tanto, consideramos la tamización, no como un tema de controversia, sino como de implementación obligatoria.

Se destacan como debilidades de este estudio la falta de seguimiento de las pacientes hasta el final del embarazo y el puerperio, por lo que no se pudo evaluar el comportamiento de la terapia. De igual modo, no haber ampliado el estudio a las demás regiones del país obliga a excluir a muchas gestantes, situación que podría introducir un sesgo en la prevalencia a nivel de las mujeres embarazadas en Colombia. Entre las fortalezas de esta investigación señalamos que es el primer estudio de estas características realizado en el país; lo otro es que, debido a lo significativo de la muestra, se tiene una adecuada información sobre una población representativa de gestantes colombianas, con una amplia variedad de edades, razas y estratos socioeconómicos.

Los resultados de esta investigación señalan un importante desafío para próximos estudios sobre la prevalencia del hipotiroidismo en gestantes colombianas. Sería primordial vincular una mayor participación de mujeres embarazadas en las distantes ciudades del país. Amparados en los presentes resultados, invitamos al personal de la salud a solicitar la TSH de rutina en el primer control prenatal (idealmente antes de la 9.ª semana).

Conclusiones

En las gestantes del eje cafetero existe una elevada prevalencia de hipotiroidismo, principalmente de hipotiroidismo clínico; dicha prevalencia es mayor a la reportada en otras zonas del mundo. Se advierte la necesidad de estudios poblacionales para sopesar estas estimaciones en la comunidad general de embarazadas colombianas.

Agradecimientos

Nuestro sincero agradecimiento al personal de enfermería que nos apoya en estos proyectos; a la doctora Ana María Londoño Zapata, por haber colaborado en la presentación de este estudio en el 15 Congreso Colombiano de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, donde obtuvo el primer lugar en presentación oral; a la doctora Diana Marcela Echeverri Muñoz, por ayudar en la diagramación; así como a mis apreciados maestros, los doctores John Jairo Duque Ossman y Oscar Elías

Zuluaga Cortés, por enriquecerme con sus recomendaciones y sugerencias en la elaboración de esta investigación.

Financiación

El proyecto fue financiado con recursos propios de los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2011;21(10):1081-125.
- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):927-43.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* junio de 2014;3(2):76-94.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):E44-48.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543-65.
- Rashid M, Rashid MH. Obstetric Management of Thyroid Disease: *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(10):680-8.
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal Significance of Isolated Maternal Hypothyroxinemia Identified in the First Half of Pregnancy: *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1129-35.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):85-92.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med.* 2012;366(6):493-501.
- Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1945-52.
- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7(3):127-30.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):777-84.
- Glinoe D. Pregnancy and Iodine. *Thyroid.* 2001;11(5):471-81.
- Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(2):173-93.
- Granfors M, Åkerud H, Berglund A, Skogö J, Sundström-Poromaa I, Wikström A-K. Thyroid testing and management of hypothyroidism during pregnancy: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2687-92.
- Amouzegar A, Ainy E, Khazan M, Mehran L, Hedayati M, Azizi F. Local versus international recommended TSH references in the assessment of thyroid function during pregnancy. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2014;46(3):206-10.
- Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-28.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(3):315-89.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35(1):41-6.
- Nambiar V, Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Kamalanathan S, Bandgar TR, et al. Prevalence and Impact of Thyroid Disorders on Maternal Outcome in Asian-Indian Pregnant Women. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1-6.
- Fukushi M, Honma K, Fujita K. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341(26):2016; author reply 2017.
- Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(2):263-8.
- Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Flores JL, Álvarez-Lahuereta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes.* 2009;2:237.
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(1):63-8.
- Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1283-92.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):239-45.
- Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004;351(3):241-9.
- Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4227-34.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 3:U25-37.
- Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in Patients with Mild Thyroid Abnormalities: Maternal and Neonatal Repercussions*. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 1991;73(2):421-7.



Giralmet[®]

2000UI+MAGNESIO

LOS BENEFICIOS DE LA
VITAMINA D3 EN TUS MANOS



Giralmet 2000UI
Reg. San. No. SZ2010-0001921

**TABLETAS
MASTICABLES**

CON SABOR A CHICLE

ESTE PRODUCTO ES UN SUPLEMENTO DIETARIO. NO ES UN MEDICAMENTO
Y NO SUPLE UNA ALIMENTACIÓN EQUILIBRADA

ARTÍCULO ORIGINAL

Hipoglucemia en pacientes con diabetes *mellitus* en los servicios de urgencias de dos hospitales de Bogotá, 2015-2017

Hypoglycemia in patients with diabetes mellitus in emergency services of two hospitals in Bogotá, 2015-2017

Chaves W¹, Martínez L², Díaz D³, Hernández D³, Sanabria M³.

¹Médico Internista, profesor asistente, jefe del Departamento de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

²Médico internista, instructor asistente, Departamento de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

³Residente de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia:

Diana Alejandra Hernández Ramírez

Correo electrónico: dianaalejandr@gmail.com

Fecha de recepción: 23/01/2019

Fecha de aceptación: 21/10/2019

Resumen

Introducción: desde el punto de vista genotípico y fenotípico, la población diabética es heterogénea, lo que hace que algunos grupos especiales sean más susceptibles a complicaciones durante el tratamiento. Dentro de estas complicaciones, la hipoglucemia, es un motivo frecuente de consulta; sin embargo, la información acerca de episodios de esta alteración es limitada.

Objetivo: determinar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diabéticos con hipoglucemia en los servicios de urgencias del Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José.

Metodología: evaluación a una cohorte retrospectiva de pacientes diabéticos con hipoglucemia en los servicios de urgencias, durante enero de 2015 a diciembre de 2017. Se hizo un análisis descriptivo de los factores demográficos, clínicos y terapéuticos de esta población. Los datos fueron recolectados

de las historias clínicas y las características fueron analizadas mediante estadística descriptiva.

Resultados: dentro de los datos encontrados, 201 pacientes presentaron hipoglucemia al ingreso (12,5 %). Con una mediana de 70 años, el 85,5 % eran diabéticos tipo 2; de estos, 99 % tenían manejo con insulina; con mayor frecuencia usaron insulina glargina (58,1 %) e insulina glulisina (36,3 %). El 36,6 % usó medicamentos orales, principalmente biguanidas; y la combinación más frecuente fue insulina basal más insulina de corta acción, en el 56,7 %. La mediana de glucosa fue de 40,5 mg/dL y la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue de 6,7 %. La mortalidad hallada en esta población fue del 7,5 %.

Conclusiones: la prevalencia de hipoglucemia en este estudio fue baja. Los resultados podrían sugerir la falta de individualización al momento de escoger los tratamientos y los objetivos terapéuticos, lo que refleja un aumento de los episodios de hipoglucemia grave. Por lo tanto, se debe realizar un tratamiento centrado en el paciente, considerando la presencia de episodios previos, los antecedentes de enfermedad cardiovascular, las enfermedades concomitantes asociadas, el peso, el costo de los medicamentos y la edad.

Palabras clave: hipoglucemia, diabetes *mellitus*, insulina, urgencias médicas.

Abstract

Introduction: from a genotypic and phenotypic point of view, the diabetic population is

heterogeneous, which makes some special groups more susceptible to complications during treatment. Among these complications, hypoglycemia is a frequent reason for consultation; however, information about episodes of this alteration is limited, especially in Latin America.

Objective: to determine the sociodemographic and clinical characteristics of diabetic patients with hypoglycemia in the emergency services of the San José hospital and the San José University Children's hospital.

Methodology: retrospective evaluation of a cohort of diabetic patients with hypoglycemia in the emergency services from January 2015 to December 2017. A descriptive analysis of the demographic, clinical and therapeutic factors of this population was made. Data were collected from medical records and characteristics were analyzed using descriptive statistics.

Results: within the data found, 201 patients presented hypoglycemia at admission (12.5%). With a median of 70 years, 85.5% were type 2 diabetics; of these, 99% had insulin management; more frequently they used insulin glargine (58.1%) and insulin glulisine (36.3%). 36.6% used oral medications, mainly biguanides; and the most frequent combination was basal insulin plus short-acting insulin, in 56.7%. The median glucose was 40.5 mg/dL and the glycosylated hemoglobin (HbA1c) test was 6.7%. Mortality found in this population was 7.5%.

Conclusions: the prevalence of hypoglycemia in this study was low. The results suggest that the lack of individualization when choosing treatments and therapeutic objectives, could be related with the increase in episodes of severe hypoglycemia. Therefore, a patient-centered treatment should be performed, considering the presence of previous episodes, the history of cardiovascular disease, associated concomitant diseases, weight, medication costs and age.

Keywords: Hypoglycemia, diabetes mellitus, insulin, emergencies.

Introducción

Desde el punto de vista genético y fenotípico, la población diabética es heterogénea. Factores como la ubicación geográfica, el acceso a los servicios de salud y el nivel educativo, impactan no solo su tratamiento, sino también sus complicaciones. Las guías actuales recomiendan el control estricto de la glucemia y su respectivo seguimiento con valores de hemoglobina glicosilada⁽¹⁾; sin embargo, teniendo en cuenta los factores mencionados, dicho control está estrechamente relacionado con el aumento en la incidencia de hipoglucemia⁽²⁾.

La consulta en los servicios de urgencias de pacientes diabéticos que presentan episodios de hipoglucemia es muy frecuente; sin embargo, la literatura encontrada en Latinoamérica sobre esta complicación es limitada. *The Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society* recomienda que los pacientes deben ser alertados al encontrar niveles de glucemia menores de 70 mg/dL (3.9 mmol/L)⁽³⁾. La hipoglucemia es una complicación grave, que se presenta con frecuencias similares en diabetes *mellitus* tipo 1 y 2 (DM1 y DM2)⁽⁴⁾. Se le atribuye al requerimiento de terapias de alta intensidad asociado con el uso de sulfonilureas, meglitinidas

o insulina⁽³⁾; y puede ser fatal por el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular⁽⁵⁻⁸⁾.

El riesgo de hipoglucemia en diabéticos se ha relacionado en mayor medida con el uso de insulinas y, en una menor frecuencia, con el uso de antidiabéticos orales, de estos los secretagogos, como la glibenclamida y la gliburida, son los más comunes⁽⁹⁾. El mayor consumo de insulinas y su tiempo de uso en la DM2 se ha relacionado con una mayor cantidad de eventos de hipoglucemia severa^(7, 10-12).

Por otro lado, la hipoglucemia en la diabetes está asociada con un costo y una carga considerable para el servicio de salud; se estima, por ejemplo, que para el *National Health Service* (NHS) representa un costo anual de 39 millones de libras esterlinas⁽¹³⁾. Desde el punto de vista clínico, la hipoglucemia está relacionada con el deterioro cognitivo y muerte asociada con episodios cardiovasculares^(14, 15). Esta alteración tiene un impacto significativo en la calidad de vida de un individuo, su empleo, las interacciones sociales y las actividades cotidianas, como la conducción.

Además de estos efectos directos, la hipoglucemia puede tener un impacto indirecto sustancial en las consecuencias graves a largo plazo para la salud, ya que por temor a la aparición de nuevos eventos se pierde adherencia a los medicamentos, lo que lleva a un mal control glucémico^(10, 11) y a la subsiguiente aparición de complicaciones micro y macrovasculares.

El objetivo de esta publicación es determinar las características sociodemográficas y clínicas en pacientes diabéticos con hipoglucemia que asistieron a los servicios de urgencias del Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José, durante el período de enero de 2015 a diciembre de 2017.

Métodos

Se realizó una evaluación a una cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes diabéticos que presentaron hipoglucemia, definida como glucosa sanguínea o capilar menor de 70 mg/dL⁽³⁾, quienes asistieron a los servicios de urgencias de dos centros hospitalarios de tercer nivel de la ciudad de Bogotá, durante el período de enero de 2015 a diciembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, antecedente conocido de diabetes *mellitus* tipo 1 o 2, e hipoglucemia al ingreso. Se excluyeron los pacientes con cáncer en estado terminal, gastrectomizados, embarazadas, intoxicados por alcohol y con historias clínicas incompletas. La recolección de los datos fue realizada por los investigadores.

De un total de 121.173 historias clínicas de pacientes a los que se les solicitó glucometría y glucemia al ingreso en el servicio de urgencias, se excluyeron a quienes tenían historias clínicas repetidas y se aplicaron filtros por los diagnósticos que tenían que ver con alteración de la conciencia, diabetes e hipoglucemia, para un total de 3.964. Al hacer la revisión de estas historias clínicas, se documentaron 1.598 pacientes diabéticos

que consultaron el servicio de urgencias, y se incluyeron a los que presentaron hipoglucemia al ingreso.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo; a las variables continuas se les aplicó la prueba de distribución de normalidad de Shapiro-Wilk y, con base en los resultados, se establecieron medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartílico). Las variables categóricas se analizaron y describieron en frecuencias absolutas y relativas. Finalmente, el procesamiento y análisis estadístico de la información recolectada se hizo en Stata 13® (College Station, Texas 77845 USA, Licensed to Fucsalud).

Esta investigación fue aprobada por los comités de ética en investigación de los centros hospitalarios y se acogió a las normas de Buenas Prácticas Clínicas en investigación. Esto garantizó la confidencialidad de la información en la recolección y análisis de los datos. Además, según la Resolución 8430 de 1993 de Colombia, el estudio fue clasificado como de riesgo mínimo.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero de 2015 a diciembre de 2017, consultaron 1.598 pacientes diabéticos a urgencias; de estos, 201 presentaron hipoglucemia al ingreso, para una frecuencia de 12,5 %. Esta fue más frecuente en el sexo femenino (54,2 %; n = 109); la mediana de edad fue de 70 años; y la mayoría de los pacientes eran diabéticos tipo 2

(85,5 %). Los síntomas más frecuentes reportados en las historias clínicas al ingreso fueron somnolencia (50,7 %) y diaforesis (22,4 %); y con muy baja frecuencia las palpitaciones y cefalea (0,5 %). Otras características de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**.

De la población, el 83,5 % se encontraba en manejo con insulinas. En el grupo de DM2, el 99 % estaba con esta terapia y fue más frecuente el uso de glargina (58,1 %) seguido de la insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn) (31 %). Para las insulinas de acción corta, la lispro y la glulisina se encontraron en 36,3 % y 35,4 %, respectivamente. El 36,6 % recibían anti-diabéticos orales, el 66,6 % usaban biguanidas y el 22,6 % sulfonilureas; también, se evidenció un bajo uso de inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4), análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y ninguno con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). La combinación más frecuente fue la de insulina basal más insulina de acción corta, seguida del uso de insulinas con biguanidas (**Tabla 2**).

La mediana de glucosa fue de 40,5 mg/dL (RIQ 30-53), siendo más baja en los diabéticos tipo 1 (**Tabla 3**). El tiempo de seguimiento de los pacientes fue hasta el egreso. El porcentaje de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos fue del 5 %. La mortalidad del total de la población fue del 7,5 % y con una mediana de hospitalización de un día (mínimo 0 y máximo 27) (**Tabla 4**).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diabéticos con hipoglucemia en urgencias en el Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José (2015-2017)

Características	Total (n = 201)	Mujeres (n = 109)	Hombres (n = 92)
Edad, años			
Mediana, RIQ	70 (59-80)	73 (60-81)	66 (58-80)
Rango (min. – máx.)	19-100	19-100	22-93
Hipertensión arterial, n (%)	150 (75,7)	81 (75)	69 (76,6)
Tipo de diabetes (%)			
DM tipo 1	29 (14,4)	13 (12)	16 (17,3)
DM tipo 2	172 (85,5)	96 (88)	76 (82,6)
Tiempo diagnóstico de DM, años			
Mediana, RIQ	14 (5-20)	14,5 (5-17,5)	11 (5-20)
DM tipo 1	14,5 (4,5-18,5)		
DM tipo 2	12 (6-20)		
Retinopatía, n (%)	14 (7)	6 (5,5)	8 (8,79)
Enfermedad CV, n (%)	51 (25,3)	24 (22)	27 (29,3)

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diabéticos con hipoglucemia en urgencias en el Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José (2015-2017) (continuación)

Características	Total (n = 201)	Mujeres (n = 109)	Hombres (n = 92)
Nefropatía diabética n, (%)	69 (34,3)	26 (23,8)	43 (46,7)
DM tipo 1	4 (13,8)		
DM tipo 2	65 (37,8)		
ECV, n (%)	27 (13,4)	12 (11)	15 (16,3)
Pie diabético, n (%)	8 (4)	1 (0,9)	7 (7,6)
Neuropatía diabética, n (%)	9 (4,5)	5 (4,6)	4 (4,3)
Síntomas, n (%)			
Palpitaciones	1 (0,5)	1 (0,9)	0
Temblor	6 (3)	3 (2,7)	3 (3,2)
Diaforesis	45 (22,4)	28 (25,7)	17 (18,4)
Ansiedad	2 (1)	2 (1,8)	0 (0)
Náuseas	6 (3)	3 (2,7)	3 (3,2)
Confusión	35 (17,4)	21 (19,2)	14 (15,2)
Somnolencia	102 (50,7)	53 (48,6)	49 (53,2)
Alteración visual	9 (3)	4 (3,6)	2 (2,2)
Alteración lenguaje	12 (6)	4 (3,7)	8 (8,9)
Cefalea	1 (0,5)	0	1 (1,1)
Mareo	18 (9)	14 (13)	4 (4,4)
Otros*	58 (28,8)	31 (28,4)	27 (29,3)
Ninguno	7 (3,5)	2 (1,8)	5 (5)

RIQ: rango intercuartílico; DM: diabetes *mellitus*; CV: cardiovascular; ECV: evento cerebrovascular.

*Otros síntomas incluyen: convulsiones, dolor abdominal, emesis, disnea y dolor torácico.

Tabla 2. Tratamiento de los pacientes diabéticos con hipoglucemia a su ingreso en el servicio urgencias del Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José (2015-2017)

Características	Total (n = 201)	DM tipo 1 (n = 29)	DM tipo 2 (n = 172)
Uso de insulina n (%)	165 (82)	27 (93)	171 (99)
Insulina de larga acción n (%)			
NPH	46 (31)	6 (26)	40 (32)
Glargina	86 (58, 1)	13 (56, 5)	73 (58, 4)
Detemir	15 (10,1)	3 (13)	12 (9,6)
Degludec	1 (0,6)	1 (4,3)	0 (0)
Insulina de corta acción n (%)			
Cristalina	28 (25,4)	3 (14,2)	25 (28,1)
Lispro	40 (36,3)	6 (28,5)	34 (38,2)
Glulisina	39 (35,4)	12 (57,1)	27 (30,4)
Aspart	3 (2,7)	0 (0)	3 (3,3)
Uso de AO n (%)	69 (36,6)	1 (4,1)	68 (41,2)

Tabla 2. Tratamiento de los pacientes diabéticos con hipoglucemia a su ingreso en el servicio urgencias del Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José (2015-2017) (continuación)

Características	Total (n = 201)	DM tipo 1 (n = 29)	DM tipo 2 (n = 172)
Tipo de AO n (%)			
Biguanidas	56 (66,6)	1 (2,2)	55 (32)
Sulfonilureas	19 (22,6)	0 (0)	19(11)
Tiazolidinedionas	0	0	0
Glinidas	0	0	0
Inhibidores alfa1 glucosidasa	0	0	0
Análogos GLP1	1 (1,1)	0 (0)	1(1,43)
Inh. DPP4	8 (9,5)	0 (0)	8 (4)
Inh. SGLT2	0	0	0
Tipo combinaciones n (%)			
Ins. xorta + Ins. larga	72 (56,7)	14 (93,3)	58 (51,3)
Insulinas + biguanida	35 (27,6)	1 (6,6)	34 (30,1)
Biguanida + sulfonilurea	13 (10,2)	0 (0)	13 (11,5)
Biguanida + Inh. DPP4	3 (2,3)	0 (0)	3 (2,6)
Insulina + Inh. DPP4	2 (1,5)	0 (0)	2 (1,7)
Insulina + biguanida + Inh. DPP4	1 (0,7)	0(0)	1(0,88)
Insulina + GLP1	1 (0,7)	0 (0)	1(0,88)
Inh. SGLT2 + biguanida	0 (0)	0(0)	1(0,88)

AO: antidiabéticos orales; Ins.: insulinas; Inh.: inhibidor.

Tabla 3. Laboratorios y función renal al ingreso de los pacientes diabéticos con hipoglucemia en los servicios de urgencias del Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José (2015- 2017)

Características	Total (n = 201)	DM tipo 1 (n = 29)	DM tipo 2 (n = 172)
Glucosa de ingreso Mediana, RIQ	40,5 (30-53)	37 (24-53)	42 (30-53)
HbA1c Mediana, RIQ	6,7 (5,9-8,2)	7,57 (5,5-14)	6,7 (5,9-8,2)
BUN (mg/dL) Mediana, RIQ	22,5 (15,8-38)	14,5 (13-18)	24 (17-4)
Creatinina (mg/dL) Mediana, RIQ	0,8 (0,7-1,7)	0,8 (0,7-0,84)	0,9(0,8-2)
TFG por CKD/EP Mediana, RIQ	73,4 (33,2-88,2)	113,4 (84,9-124)	68 (27,8-84,6)
Estadios de falla renal n, (%)			
1	40 (21,4)	16 (72,7)	24 (14, 5)
2	72 (38,5)	4 (18,1)	68(41, 2)
3	31 (16,5)	2 (9)	29 (17, 5)
4	18 (9,6)	0 (0)	18 (10, 9)
5	26 (14)	0 (0)	26 (15, 7)

HbA1c: hemoglobina glicosilada; TFG: tasa de filtración glomerular; RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 4. Líquidos intravenosos recibidos al ingreso y desenlaces hospitalarios de los pacientes diabéticos con hipoglucemia en los servicios de urgencias del Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José (2015-2017)

Características	Total (n = 201)	DM tipo 1 (n = 29)	DM tipo 2 (n = 172)
LEV n (%)	178 (89,4)	26 (92,8)	152(88,9)
Tipo de LEV (%)			
SSN	11 (6,2)	3 (11,1)	8 (5,3)
LR	7 (4)	1 (3,7)	6 (3,9)
DAD 5 %	21 (11,8)	2 (7,4)	19 (12,5)
DAD 10 %	136 (76,4)	21 (77,7)	115 (76,1)
Combinación con DAD	3 (1,7)	0 (0)	3(1)
UCI n (%)	10 (5)	0 (0)	10 (5,8)
Tiempo hospitalización (días)			
Mediana, RIQ	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0 -2)
Mínimo - máximo	0-27		
Muerte n, (%)	15 (7,5)	1 (3,5)	14 (8,1)

LEV: líquidos intravenosos; SSN: solución salina normal; LR: lactato de Ringer; DAD: dextrosa en agua destilada.

Discusión

En el mundo la proporción de pacientes diabéticos con hipoglucemia es variable; llega a ser tan baja como del 3 %⁽¹⁶⁾ y tan elevada como del 41 %-46 %^(17, 18), en comparación con lo encontrado en nuestro estudio del 12,5 %. En Latinoamérica la frecuencia es baja en el servicio de urgencias por todas las causas, como lo reportado por Vargas y colaboradores en un estudio realizado en Chile (0,14 %)⁽¹⁹⁾, lo cual es similar a lo hallado en nuestro estudio (0,18 %).

Los reportes en Latinoamérica, específicamente en la población de diabéticos, son altos en comparación con otros países; alcanzan el 72 % para DM1, como lo reportado por *The global HAT study*⁽²⁰⁾, Emral y colaboradores⁽²⁾, y Donnelly y colaboradores⁽¹⁶⁾. En nuestro estudio la presencia de hipoglucemia fue más alta en los diabéticos tipo 2, lo que puede ser explicado por la longevidad, el uso de insulinas en el 99 %, la presencia de enfermedad renal en estadios 2, 3, 4 y 5 en el 73 %, objetivos terapéuticos en valores de hemoglobina glicosilada estrictos menores del 7 % para nuestra población de pacientes y mayor tiempo desde el diagnóstico. Todo lo anterior podría sugerir mayor falla en la célula beta, lo que aumenta los requerimientos de insulina, así como el tipo y variabilidad de esta^(4, 16, 20); todos estos factores de riesgo son ampliamente identificados para el desarrollo de hipoglucemia⁽²¹⁻²³⁾.

En los diferentes estudios no hay una asociación entre los niveles de glucosa y el tipo de síntoma⁽²⁴⁾. La presentación clínica es variable; en este estudio los síntomas neuroglucopénicos, principalmente la alteración de la conciencia y confusión,

fueron los más frecuentes. Contrario a estos hallazgos, algunos estudios reportan frecuencias más elevadas de síntomas autonómicos, como diaforesis, temblor y fatiga⁽²⁵⁾. Esto depende de la forma de recolección de la información, ya que algunos estudios en población de DM lo hacen con cuestionarios^(26, 27). En estos los pacientes identifican síntomas tempranos ambulatoriamente no reportados en las consultas de seguimiento y llegan a acostumbrarse a síntomas que son inespecíficos o no reconocidos, dejando pasar estas alarmas previas a la presentación de un cuadro grave de hipoglucemia⁽²⁾, como principal factor de riesgo para la recurrencia de este con más severidad y mayor mortalidad⁽⁵⁾.

El uso de insulinas se ha asociado con un mayor número de episodios de hipoglucemia, lo que depende de las características del paciente, el tipo de insulina, su variabilidad, combinaciones y esquema utilizado^(22, 24). En este estudio se observó una mayor frecuencia de hipoglucemias con el uso de insulinas de larga acción, glargina frente acción intermedia NPH, diferente a los hallazgos reportados por Rosenstock y colaboradores, quienes encontraron un menor número de episodios de hipoglucemia severa (*odds ratio* [OR] 0,74; $p = 0,030$), cualquier evento grave (OR 0,64; $p = 0,035$) y una reducción en las probabilidades de hipoglucemia diurna y severa del 26 % y 36 % con glargina⁽²⁸⁾.

Contradictorio a lo expuesto, se publicó recientemente (2018) un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diabetes tipo 2, a quienes se les inició un esquema basal con análogos de insulina frente a NPH, entre el 2006 y el 2015.

Durante un seguimiento de 1,7 años, hubo 39 visitas al hospital relacionadas con la hipoglucemia o ingresos hospitalarios entre 1928 pacientes que iniciaron análogos de insulina (11,9 eventos [IC 95%: 8,1-15,6] por 1000 personas-año), en comparación con 354 visitas al hospital o ingresos hospitalarios relacionados con hipoglucemias entre 23.561 pacientes que iniciaron insulina NPH (8,8 eventos [IC 95 %: 7,9-9,8] por 1.000 persona-año) (diferencia entre grupos: 3,1 eventos [IC del 95 %: -1,5-7,7] por 1.000 persona-año; $p = 0,07$)⁽²⁹⁾. Estos resultados, que se encuentran en relación con los hallazgos del presente estudio, sugieren que el uso de análogos de insulina de tipo glargina podría no tener ventajas adicionales sobre el riesgo de hipoglucemia, disminución de las visitas a urgencias y hospitalizaciones por hipoglucemia.

En nuestro estudio, la combinación de insulina con medicamentos antidiabéticos fue mayor con biguanidas que con sulfonilureas; y fue bajo el uso de otros, como inhibidores de DPP-4, análogos del GLP1 y antagonistas de SGLT2. Para estos últimos, estudios han demostrado una menor frecuencia de hipoglucemia y beneficios cardiovasculares⁽³⁰⁻³³⁾.

Roumie y su equipo de investigadores encontraron un mayor número de eventos de hipoglucemia en una cohorte retrospectiva de pacientes en tratamiento con metformina, a quienes se les inició insulina o sulfonilureas, con una intensificación progresiva del tratamiento durante 14 meses. Se presentaron 30,9 frente a 24,6 eventos por 1000 persona-año de hipoglucemia (*hazard ratio* [HR]: 1,30 [IC 95 %: 1,06-1,59]), y para recurrencia de hipoglucemia 39,1 frente a 30,0 por 1000 personas-año (HR: 1,39; [IC del 95 %: 1,12-1,72] en la combinación metformina más insulina⁽³⁴⁾, similar a los datos reportados en este estudio.

Los reportes sobre mortalidad, eventos cardiovasculares e hipoglucemia severa se han establecido en estudios previos⁽⁵⁾. Esta última se ha asociado con la mortalidad por todas las causas en DM1 (HR: 1,98 [IC 95 %: 1,25-3,17]) y DM2 (HR: 1,74 [IC 95 %: 1,39-2,18], sin enfermedad cardiovascular y con enfermedad cardiovascular (HR: 2,03 [IC 95 %: 1,66-2,47] en DM1 y HR: 2,48 [IC 95 %: 2,21-2,79] en DM2)⁽⁶⁾.

En 2010, un análisis epidemiológico retrospectivo del *ACCORD trial* buscó determinar la asociación entre la hipoglucemia y la mortalidad de pacientes con DM2 con niveles de HbA1c de 7,5 % o más, con enfermedad cardiovascular clínica o subclínica y dos factores de riesgo cardiovascular con intervención intensiva HbA1c <6 % o estándar HbA1c 7 a 7,4 %, glucosa <50 mg o que los síntomas se resolvieran con el tratamiento y asistencia de otra persona. En el análisis se evaluaron todas las causas de mortalidad o la mortalidad específica, la cual fue del 2,8 % en quienes presentaron uno o más episodios de hipoglucemia o requirieron asistencia, en comparación con el 1,2 % de los que no presentaron eventos o no requirieron asistencia (HR: 1,41 [IC 95 %: 1,03-1,93]). Los investigadores

concluyeron que la hipoglucemia severa sintomática se asoció con un incremento en el riesgo de muerte en cada brazo del estudio, sin diferencias en la mortalidad entre el tratamiento intensivo frente al estándar⁽⁸⁾.

En otros estudios se encontró una mortalidad de 0,32 %⁽³⁶⁾, menor que en la población de la presente investigación. Los hallazgos fueron similares, en especial en el grupo de los diabéticos tipo 2 con mayor severidad del episodio, hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y mortalidad explicable por las características ya descritas de este grupo de pacientes⁽¹⁹⁾.

Las guías de la Sociedad Americana de Endocrinólogos recomiendan metas de hemoglobina glicosilada considerando el riesgo de hipoglucemia, y factores como la enfermedad cardiovascular, el peso, el costo y las preferencias del paciente, por lo que se debe individualizar el tratamiento evaluando los riesgos y beneficios, así como los objetivos terapéuticos centrados en el paciente^(9,35).

Este es el primer estudio hecho en Colombia sobre hipoglucemia como descompensación aguda en pacientes diabéticos que consultan a los servicios de urgencias; además, tiene en cuenta los síntomas y las diferentes combinaciones de medicamentos. Entre las debilidades de la presente investigación se encuentra la naturaleza retrospectiva del estudio y que no cuenta con un sistema de grupo relacionado por el diagnóstico. Esto dificulta la recolección de la información y explica la falta de datos en las historias clínicas.

Conclusión

En este estudio la prevalencia de hipoglucemia fue baja. Los resultados podrían sugerir la falta de individualización al momento de escoger los tratamientos y los objetivos terapéuticos, lo que refleja un aumento de los episodios de hipoglucemia grave. Por lo tanto, se debe realizar un tratamiento centrado en el paciente, considerando la presencia de episodios previos, los antecedentes de enfermedad cardiovascular, las enfermedades concomitantes asociadas, el peso, el costo de los medicamentos y la edad.

Agradecimientos

Agradecemos al servicio de Medicina Interna y a la División de Investigaciones del Hospital de San José, al Hospital Infantil Universitario de San José y a la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, por el apoyo y colaboración para llevar a cabo este trabajo.

Financiación

Financiación del estudio realizada por los autores.

Conflicto de intereses

Posibles conflictos de interés.

Referencias

- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-85.
- Emral R, Pathan F, Cortés CAY, El-Hefnawy MH, Goh S-Y, Gómez AM, et al. Self-reported hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: Results from an international survey on 7289 patients from nine countries. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;134:17-28.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
- Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1176-80.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
- Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316-22.
- Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711-22.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
- Mathur S, Zammitt NN. Optimal glycaemic control in elderly people with type 2 diabetes: what does the evidence say?. *Drug Safety BM*. 2015;38(1).
- Brito-Sanfiel M, Diago-Cabezudo J, Calderon A. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(6):649-60.
- Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PloS One*. 2015;10(6):e0126427.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo de 2009;94(3):709-28.
- Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2012;29(7):855-62.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8.
- Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2014;37(2):507-15.
- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2005;22(6):749-55.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
- ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, Stolk RP, van Haeften TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1467-71.
- Cecilia VR, San Cristóbal F, Jara P, López S, Trujillo J, Cecilia VR, et al. Caracterización de eventos de hipoglicemia en pacientes diabéticos y no diabéticos atendidos en un servicio de urgencia. *Rev Médica Chile*. 2017;145(11):1387-93.
- Khunti K, Alsfiri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(9):907-15.
- Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, Nysten E, Mottl A, Cohen RM, et al. Chronic kidney disease and intensive glycaemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87(3):649-59.
- ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care*. 2015;38(1):22-8.
- Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1010-6.
- McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2001;18(9):690-705.
- Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1993;10(3):231-7.
- Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2014;31(1):92-101.
- Orozco-Beltrán D, Artola S, Jansà M, Lopez de la Torre-Casares M, Fuster E. Impact of hypoglycemic episodes on health-related quality of life of type-2 diabetes mellitus patients: development and validation of a specific QoL-HYPO© questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):52.
- Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain M-P, Mullins P, Riddle M. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):742-9.
- Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2018;320(1):53-62.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013;166(5):823-830.e5.
- Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Mathieu C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(1):82-91.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. The design and rationale of the saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI) 53 study. *Am Heart J*. 2011;162(5):818-825.e6.
- Roumie CL, Min JY, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AM, Liu X, et al. Risk of hypoglycemia following intensification of metformin treatment with insulin versus sulfonylurea. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2016;188(6):E104-12.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98.
- Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, et al. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2015;32(11):1520-6.

ARTÍCULO ORIGINAL

Ejercicio físico de alta intensidad como método de tratamiento para mejorar los niveles glucémicos en el paciente diabético

High intensity physical exercise as a method of treatment to improve glycemic levels in the diabetic patient

Pereira JE¹, Peñaranda DG², Pereira R³, Pereira P⁴, Mijangos AD⁵.

¹Fisioterapeuta, especialista en Rehabilitación Cardiopulmonar, maestrante en Ciencias de la Salud. Hospital Ángeles Lomas Huixquilucan y Universidad Tolteca. Puebla, México.

²Fisioterapeuta, especialista en Neurorrehabilitación, magíster en Dificultades del Aprendizaje. Universidad Tolteca. Puebla, México.

³Residente de medicina en urgencias. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Bogotá, Colombia.

⁴Médico. Clínica Medical Duarte. Cúcuta, Colombia.

⁵Estudiante pregrado de Fisioterapia. Instituto Profesional de Terapias y Humanidades. Puebla, México.

Autor de correspondencia: Javier Eliecer Pereira Rodríguez

Correo electrónico: jepr87@hotmail.com

Fecha de recepción: 12/07/2019

Fecha de aceptación: 02/11/2019

Resumen

Introducción: la diabetes *mellitus* tipo II es un problema mundial, que afecta completamente la salud y calidad de vida de quien la padece, así como también aumenta el riesgo de mortalidad.

Materiales y métodos: se realizó una revisión sistemática con un análisis descriptivo de cronología retrospectiva, que tuvo en cuenta ensayos de asignación aleatoria enfocados al ejercicio en pacientes diabéticos y publicados entre los años 2014 y 2019. Los estudios se identificaron y seleccionaron mediante las recomendaciones de la declaración PRISMA y la Colaboración Cochrane. Además, se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante la Escala de PEDro.

Resultados: se incluyeron 20 estudios experimentales, de los que se rescató la información sobre: autores, años, muestras, intervenciones, frecuencias y duraciones, así como los niveles glucémicos. El entrenamiento de estos estudios se basó en ejercicios aeróbicos intensivos o moderados tres veces por

semana, que generaron resultados como el aumento del volumen máximo de oxígeno (VO₂ máx), capacidad aeróbica y reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada. La revisión demostró que el entrenamiento de alta intensidad (HIIT, por sus siglas en inglés: *high intensity interval training*) mejora la composición de la oxidación de los lípidos, mejora la disfunción cardíaca, aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye, así, los niveles de triglicéridos.

Conclusiones: el ejercicio de alta intensidad mejora los niveles de glucemia en pacientes diabéticos, lo que resulta beneficioso en cuanto a riesgos cardiovasculares y metabólicos, donde las pautas y dosificaciones se determinan por cada paciente, pero se mantienen continuas y duraderas.

Palabras clave: diabetes *mellitus*, ejercicio, glucemia, insulina, glucosa.

Abstract

Introduction: Diabetes *mellitus* type II is a worldwide problem, which completely affects the health and quality of life of the sufferer, as well as increases the risk of mortality.

Materials and methods: A systematic review was carried out with a descriptive analysis of retrospective chronology, which took into account randomization trials focused on exercise in diabetic patients and published between 2014 and 2019. The studies were identified and selected using the recommendations of the PRISMA statement and the Cochrane Collaboration. In addition, the methodological quality of the included studies was evaluated using the PEDro Scale.

Results: 20 experimental studies were included, from which information on: authors, years, samples, interventions, frequencies and durations, as well as glycemic levels were rescued. The training of these studies was based on intensive or moderate aerobic exercises three times a week, which generated results

such as the increase in the maximum volume of oxygen (VO_2 max), aerobic capacity and reduction of glycosylated hemoglobin levels. The review showed that high intensity training (HIIT) improves the composition of lipid oxidation, improves cardiac dysfunction, increases insulin sensitivity and thus decreases triglyceride levels

Conclusions: High intensity exercise improves blood glucose levels in diabetic patients, which is beneficial in terms of cardiovascular and metabolic risks, where the guidelines and dosages are determined by each patient, but remain continuous and lasting.

Keywords: Diabetes mellitus, exercise, blood glucose, insulin, glucose.

Introducción

El ejercicio es una actividad que, al llevarse a cabo con regularidad, puede ser un mecanismo esencial para tener una buena salud, ya que tiene grandes efectos cardiovasculares, pulmonares, osteomusculares, metabólicos y también neurohormonales⁽¹⁾. Se puede definir como el “conjunto de actividad física que es planeada, estructurada y repetitiva con el objetivo de mejorar o mantener las cualidades físicas como la fuerza, velocidad, flexibilidad, entre otros”^(2,3). En diversas ocasiones se ha demostrado que el ejercicio físico ayuda a mejorar la calidad de vida de las personas, ya que disminuye la ansiedad y aumenta el entusiasmo; esto da como resultado mejoras significativas en los pacientes⁽⁴⁾.

Ahora bien, es bien sabido que el ejercicio cuenta con diversos beneficios, como la disminución de la mortalidad, y ayuda a la prevención de enfermedades cardiovasculares, cardiopatías isquémicas, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad y arteriopatías periféricas. Además, mejora la capacidad cardiovascular, la salud mental, el insomnio y ayuda al control del peso⁽⁵⁻⁷⁾.

Por otra parte, las recomendaciones actuales para la actividad física para personas con DM2 incluyen ejercicio aeróbico de intensidad moderada, al menos tres veces por semana, para un total de 150 minutos. Este tipo de entrenamiento físico beneficia el control de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 al menos tan eficazmente como la terapia con medicamentos o la dieta⁽⁸⁾. Curiosamente, estudios recientes con diferentes protocolos de *High Intensity Interval Training* (HIIT) y un amplio rango de intensidades muestran que el HIIT puede tener efectos de mejora de la salud en sujetos con diabetes tipo 2, prediabetes⁽⁹⁾ y sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo⁽¹⁰⁾. Además, la concentración de glucosa plasmática en ayunas⁽¹¹⁾ disminuyó al menos por igual después de la intervención con el HIIT en comparación con el entrenamiento de intensidad moderada continua (MICT) en sujetos con DM2 o prediabetes, con algunas excepciones⁽¹²⁾. La concentración de hemoglobina glucosilada en plasma (HbA1c) disminuyó **más en** el HIIT

que en la intervención MICT en un estudio⁽⁹⁾, pero la mejora no ha sido evidente en todos los estudios^(11,12). Por otro lado, el HIIT también ha reducido efectivamente la masa corporal⁽⁹⁾, el índice de masa corporal (IMC)^(9,11) y el contenido de grasa corporal^(9,11,12) en pacientes con DM2.

Seguidamente, el ejercicio físico se considera uno de los pilares en el tratamiento de la diabetes. Las diferentes rutinas de ejercicio (aeróbico y de fuerza) tienen un beneficio significativo sobre el control glucémico, lo que genera una mejora en la función cardíaca, presión arterial, disminución del índice de masa corporal y el incremento del transporte de glucosa. Asimismo, produce un mejoramiento de la condición física y de la calidad de vida, y en un gran porcentaje reduce el riesgo de mortalidad en los pacientes⁽¹³⁾.

En cuanto al ejercicio de alta intensidad, se puede afirmar que es un método que conlleva al máximo umbral aeróbico y ventilatorio, el cual se puede definir como breves explosiones de ejercicio intenso seguido de periodos de recuperación con menor intensidad que la inicial. La duración de este puede variar entre 6 segundos hasta 4 minutos⁽¹⁴⁾.

El ejercicio de alta intensidad cuenta con múltiples beneficios para la salud, entre ellos un aumento del umbral de lactato, mayor consumo del VO_2 máximo, aumento en la capacidad respiratoria mitocondrial, aumento del flujo sanguíneo e incremento de la función endotelial y de los efectos intracelulares que remodelan metabólicamente el miocito^(15,16).

Dicho todo lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son los efectos y beneficios del ejercicio físico de alta intensidad en el tratamiento para mejorar los niveles glucémicos en el paciente diabético? En la presente investigación se tiene como objetivo principal identificar los efectos y beneficios del ejercicio físico de alta intensidad para mejorar los niveles glucémicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Materiales y métodos

Diseño

La presente es una revisión sistemática, con un análisis descriptivo y cronología retrospectiva de artículos científicos publicados en bases de datos indexadas entre enero de 2014 y enero de 2019.

Criterios de elegibilidad

Se tuvieron en cuenta ensayos clínicos con asignación aleatoria en pacientes diabéticos, quienes fueron intervenidos con entrenamiento HIIT como método complementario para disminuir sus niveles glucémicos. Así mismo, se incluyeron estudios con fecha de publicación igual o superior al 2014 en español o inglés. Por otro lado, se excluyeron estudios registrados en bases de datos no indexadas, literatura gris y estudios experimentales en animales. También se excluyeron estudios con pacientes no

diabéticos o que no presentaban ninguna alteración metabólica asociada con la diabetes *mellitus*. Se excluyeron, además, los estudios que, durante la revisión de todo el artículo, no cumplirían con los requisitos de inclusión o bien que sus resultados no fueran de importancia para nuestra revisión.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática bajo las consideraciones de la Colaboración Cochrane para la elaboración de estudios de revisión y metaanálisis. Además, se accedió a los criterios de la Declaración PRISMA⁽¹⁷⁾ (por sus siglas en inglés: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para la inclusión de ensayos clínicos y otros tipos de estudios en revisiones sistemáticas. Se desarrolló una búsqueda de ensayos clínicos en las bases de datos indexadas como EBSCO, PUBMED, MEDLINE, EMBASE, SCIELO y DOAJ. Por consiguiente, los descriptores combinados con los operadores booleanos AND y OR fueron utilizados: (*Diabetes*) OR (*Diabetes mellitus*) OR (*High glucose*) AND (*rehabilitation* OR *training rehabilitation*) OR (*rehabilitation programs*) AND (*High Intensity Interval Training* AND *Diabetes*) OR (*HIIT* AND *Diabetes*) OR (*Exercise* AND *Diabetes*) OR (*physiotherapy* AND *Diabetes*). Al mismo tiempo, se realizaron búsquedas en español debido a la diversidad de estudios que han sido reportados con alta calidad metodológica en el idioma español.

Dicho lo anterior, los estudios adjuntados en esta investigación fueron evaluados de manera discriminada por dos revisores y, de esta forma, se pudieron eliminar los estudios duplicados obtenidos durante la búsqueda; posteriormente, se realizó una selección de los artículos de acuerdo con el título y resumen. Los estudios que se filtraron en la investigación se evaluaron nuevamente en su totalidad y de manera independiente por cada uno de los verificadores, revisando siempre que los estudios cumplieran con los criterios de elegibilidad para su revisión total.

Evaluación

Los investigadores D. P. y R. P. valoraron la calidad metodológica de las investigaciones por medio de la evaluación del riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Posterior a los resultados, fueron rectificadas por P. P. y A. M. y en dado caso de encontrar diferencias de más de 2 puntos en un artículo en relación con el resultado de los primeros evaluadores, un nuevo evaluador (J. P. R.) realizaría nuevamente una revisión para determinar el resultado final. Por medio de dicha herramienta, el sesgo en la selección de estudios fue definido frente a los criterios de selección y pérdidas de documentos. Por otro lado, también se determinó el sesgo de detección, información y otros sesgos (fuentes de obtención de la información, cantidad, naturaleza y manejo de los documentos, entre otros). Además, el riesgo de sesgo fue valorado mediante la escala de PEDro⁽¹⁸⁾ (en inglés *Physiotherapy Evidence Database*). Para la interpre-

tación de los resultados obtenidos en la escala mencionada, nos basamos en los criterios de Moseley y colaboradores, que mencionan que toda investigación con un resultado postescala PEDro de igual o mayor a 5/10 puede ser considerada como estudio de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo.

Selección de estudios

La búsqueda y extracción de los diferentes documentos fue efectuada por un autor (A. M.), verificados y analizados por un segundo y tercer investigador (D. P. - J. P.) y aprobado por todos los colaboradores de la investigación. En cuanto a los criterios de selección, la evaluación del cumplimiento fue desarrollada por un tercer participante (P. P.); la evaluación con el texto completo fue realizada por el cuarto miembro (R. P.) y la descripción de datos por otros (D. P. - A. M.) de forma independiente. Los artículos seleccionados con antelación debieron publicarse entre enero de 2014 y junio de 2019; la muestra de los estudios y revisiones de estos debían ser en seres humanos y que los resultados definieran: ¿Cuáles son los efectos y beneficios del ejercicio físico de alta intensidad en el tratamiento para mejorar los niveles glucémicos en el paciente diabético? Para finalizar, un formulario para el *Study eligibility form* fue establecido según el sistema PICO (P: pacientes diabéticos; I: ejercicio físico de alta intensidad; C: la no realización de HIIT; O: disminución, aumento o no cambios en los niveles glucémicos del paciente diabético).

No se filtraron datos referentes a sexo, tipo de población, ni etnia que llevarán a responder nuestra pregunta de investigación; y un autor (J. P.) se encargó de verificar el cumplimiento de las recomendaciones éticas en la investigación de humanos en cada uno de los estudios incluidos. Aunado a esto, se excluyeron los estudios que hubiesen sido tesis de grado en educación superior, investigaciones con animales o que no cumplieran con los criterios de inclusión.

Recolección de datos

Datos tales como el tipo de población, los grupos de intervención y control, tipos de entrenamiento y variaciones del HIIT, plazo del programa de entrenamiento, frecuencia de intervención y los resultados obtenidos fueron extraídos de los estudios recolectados con anterioridad, efectuándose, de esta manera, una síntesis narrativa. Además, una extracción de datos de manera sistemática y homogénea fue realizada por medio de la base de datos Excel, entre los cuales estaba la información demográfica, el tamaño de la muestra, el número de pacientes incluidos y excluidos, el período de seguimiento, las características anteriores y posteriores a la intervención y, finalmente, el objeto de estudio. En cuanto a los resultados o medidores de impacto, estos fueron expresados según los efectos encontrados, los beneficios, las tasas de complicaciones, los niveles glucémicos pre y postentrenamiento, los parámetros clínicos, hemodinámicos, entre otros.

Resultados

Se encontraron 18 153 documentos tras indexar los descriptores médicos mencionados en los motores de búsquedas de las diferentes bases de datos indexadas seleccionadas. Inicialmente, se excluyeron 11 782 estudios por su fecha de publicación. Luego, 4166 documentos fueron rechazados por ser literatura gris, 45 por ser estudios con animales, 2691 por ser trabajos de grado o libros y 1430 por ser ponencias o investigaciones en calidad de póster (que no fueron publicadas como artículo completo). Además, luego de la revisión de título, se excluyeron 1771 trabajos. Finalmente, se eliminaron 414 estudios luego de la revisión de las conclusiones y las consideraciones finales.

Con base en lo anterior, se obtuvieron 20 estudios experimentales⁽¹⁹⁻³⁸⁾ (Figura 1) que cumplieron con los criterios de inclusión. En la **Tabla 1** se presenta la información sobre el

autor, año de publicación, muestra, descripción de la intervención, frecuencia y duración, así como los niveles de glucemia y su método de toma. Finalmente, se rescató una breve conclusión por estudio. En la **Tabla 2** se muestran las características de los participantes en cada investigación seleccionada.

En general, la calidad de la evidencia recolectada sobre el entrenamiento de alta intensidad como método de tratamiento para reducir los niveles glucémicos fue de alta calidad (**Tabla 3**). Según Moseley y colaboradores, toda investigación con un resultado igual o mayor a 5/10 en la escala PEDro puede ser considerada como un estudio de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo. Dicho esto, se resalta que el 100 % de los estudios seleccionados se consideraron de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo por su calificación mayor a 5 en dicha escala.

Figura 1. Proceso de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

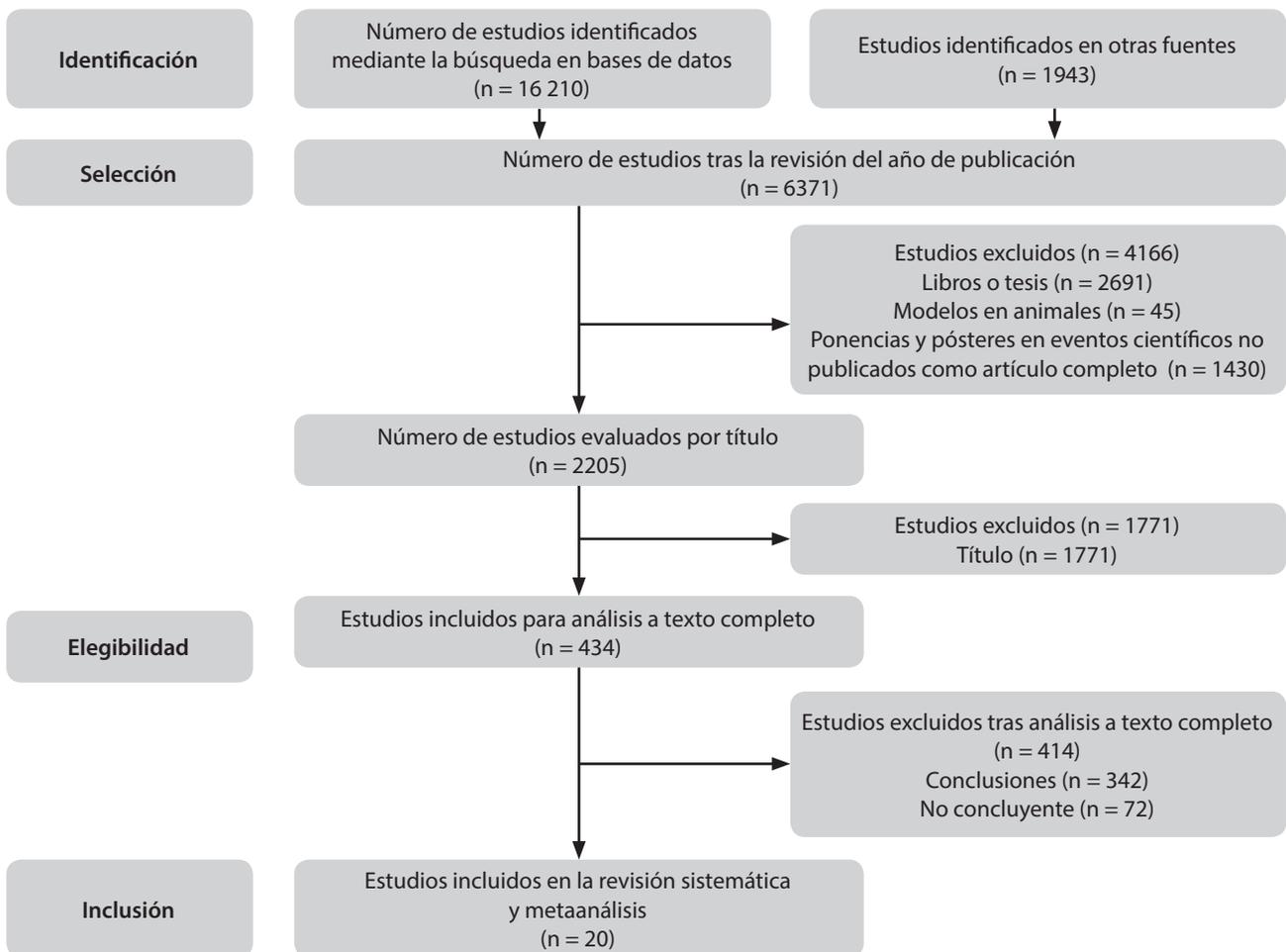


Tabla 1. Características generales de los estudios experimentales (n = 20)

Autores	Muestra (grupos)	Detalles de intervención	Frecuencia	Duración	Conclusiones
Stea 2017 ⁽¹⁹⁾	HIIT y MICT	15 minutos de calentamiento de 4 por 4 min a una intensidad entre 85 %-95 % de la FCM para HIIT, y para MICT 70 %-75 % de la FCM, durante 60 min.	3 veces por semana	12 semanas	El HIIT mejora importantes factores de riesgo que se asocian con la DM2, y es mucho más eficaz que el MICT en cuanto a VO ₂ máx y reducción de la HbA1c. Se encontró una reducción de HbA1c en -0,58% puntos (de 7,78% a 7,20%; <i>p</i> <0,001) con el entrenamiento de intervalos aeróbicos de alta intensidad.
Magalhães 2019 ⁽²⁰⁾	HIIT y MICT	MICT con una FCM entre 40 %-60 %. HIIT en bicicleta: 2 minutos al 70 % de la FCM; luego, 1 min al 40 %-60 % y aumento de 80 %, seguido de 1 min 40 %-60 % de la FCM. Fase 3, con 1 min al 90 % de la FCM y 1 min en reposo al 40 %-60 % de la FCM.	3 veces por semana	12 meses	Los resultados de este estudio sugieren que no hubo efecto del MICT con RT (HbA1c 57,1 ± 20,5 vs. 56,4 ± 14,7 mmol/mol) o HIIT con RT (52,4 ± 12,2 vs. 53,8 ± 14,8 mmol/mol) en el control glucémico en individuos con diabetes tipo 2. Sin embargo, la combinación de MICT y RT mejoró la composición corporal y la capacidad funcional después de un año de intervención.
Cassidy 2019 ⁽²¹⁾	HIIT	36 sesiones de HIIT en 12 semanas. Cada sesión con 5 min de calentamiento, incrementando hasta 9-13 min. Luego, 5 intervalos con cadencia de pedaleo de más de 80 revoluciones por min y descanso de 3 min. Ejercicio superior con banda-resistido con 3 min de recuperación e intervalos HIIT de 3 min.	3 veces por semana	12 semanas	El HIIT sin supervisión durante 12 semanas mejoró el control glucémico (HIIT: 7,13 ± 0,31 a 6,87 ± 0,29 vs. control: 7,18 ± 0,17 a 7,36 ± 0,21; <i>p</i> =0,03), pero tuvo un efecto limitado sobre las medidas de regulación autonómica cardiovascular, que incluyen HRV y BPV.
Alarcón 2016 ⁽²²⁾	Programa de intervención de ejercicio físico	El protocolo HIIT consistió en <i>sprints</i> de 8 s, por 60 repeticiones, dando 20 minutos por sesión (24 sesiones), alcanzando y manteniendo la FCM 85 % en <i>sprint</i> de 8 s, descanso activo de 12 s manteniendo la FCM de 60 %.	3 veces por semana	8 semanas	Las variables de estudio no presentaron cambios significativos (<i>p</i> >0,05), pero reportaron disminuciones porcentuales. La glicemia basal presentó la mayor disminución, pasó de 95,13 ± 23,91 a 89,88 ± 12,45 mg/dL (5,52%), estabilizando y mejorando sus niveles en cada uno de los participantes.
Cano 2018 ⁽²³⁾	HIIT	HIIT por 2 semanas: 1 min de pedaleo en bicicleta, 2 min de recuperación, ejecutado 10 veces. Intensidad de 8-10 según la escala de Borg, FCM según estimación del paciente, >70 % le otorgaban más tiempo de descanso. Aumento de la carga de bicicleta cada 2 semanas.	4 veces por semana	6 semanas	Ejercicio HIIT durante este tiempo mejoró los niveles glucémicos, la composición corporal, presión arterial y triglicéridos de pacientes diabéticos e hipertensos adherentes a ejercicio, sin cambios en la grasa subcutánea.

Tabla 1. Características generales de los estudios experimentales (n = 20) (continuación)

Autores	Muestra (grupos)	Detalles de intervención	Frecuencia	Duración	Conclusiones
Jung 2015 ⁽²⁴⁾	HIIT y MICT	10 sesiones de ejercicio durante un período de 12 días, 4 intervalos de 1 min cada uno a intensidad del 90 % de la FCM, 1 min de recuperación. El MICT comenzó con 20 min a intensidad del 65 % de la FCM y aumentó gradualmente la duración a 50 min por día.	5 veces por la semana	1 mes	Ambos entrenamientos son una estrategia que mejora los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, el MICT refuerza la adherencia al ejercicio y el HIIT para las personas en situación de riesgo de enfermedades crónicas, ha sido cuestionado debido a la poca adherencia que tiene la actividad física intensa.
Mancilla 2014 ⁽²⁵⁾	Programa de intervención de ejercicio físico y consejería nutricional	Ejercicio HIIT en bicicleta estática, resistencia que indujera la fatiga muscular al cabo de 1 minuto de ejercicio y velocidad entre 30-40 km/h, 2 min de descanso y 10 repeticiones.	3 veces por semana	3 meses	12 semanas de HIIT mejoraron el consumo de oxígeno máximo (6,1 + 3,6 mL/kg/min o 24,6%), redujeron 2 h de glucosa en sangre después de la carga (-33,7 + 47,9 mg/dL o -12,5%) y grasa corporal (-4,3 + 5,6 kg). Dicho esto, se concluye que el ejercicio HIIT reduce la glucosa en sangre después de una carga oral en pacientes con intolerancia a la glucosa.
Cano 2016 ⁽²⁶⁾	HIIT	Protocolo previo (1 min de pedaleo en bicicleta, 2 min de recuperación y ejecutado 10 veces; intensidad de 8-10 según la escala de Borg, FCM >70 %), 10 minutos de ejercicio con pausas de 20 min en bicicleta, intensidad a través de escala de Borg (8-10) hasta >70 % de la FCM.	2 veces por semana	12 semanas	El HIIT mejoró la recuperación posefuerzo y se observó una mejor calidad de vida y beneficio metabólico (Disminución de los niveles glucémicos en sangre, lípidos y porcentaje grasa) para los pacientes con HTA o DM2.
Cassidy 2016 ⁽²⁷⁾	HIIT	HIIT con sesiones de ergometría de 36 ciclos en gimnasio local, con intensidad de 6-20 puntos en la escala de Borg; cada sesión con 5 minutos de calentamiento, seguido de 5 intervalos con cadencia de pedaleo >80 revoluciones por min, descansando 3 min.	3 veces por semana	12 semanas	En 12 semanas, el HIIT aumentó la masa ventricular izquierda y el volumen sanguíneo diastólico final, mejoró la función sistólica y diastólica, redujo el pico de torsión y disminuyó la grasa en el hígado. Además, mejoró el control glucémico de HbA1c (7,1% ± 1,0% [54,5 mmol/mol] a 6,8% ± 0,9% [51,3 mmol/mol] vs. 7,2% ± 0,5% [54,9 mmol/mol] a 7,4% ± 0,7% [57,0 mmol/mol]; p < 0,05).
Eichner 2018 ⁽²⁸⁾	HIIT y MICT	HIIT: alternancia de 3 min en 90 % y 50 % de la FCM. MICT: 70 % de la FCM 60 min durante 13 días y un día de descanso (2 primeras sesiones en 30-45 min, con la intensidad deseada).	6 veces por semana	2 semanas	El HIIT y el MICT a corto plazo mejoraron la rigidez arterial posprandial en adultos con diabetes, independientemente de la intensidad. El ejercicio mejoró la rigidez arterial, mediante el aumento de la sensibilidad a la insulina y reducción de la glucosa circulante. Además, la sensibilidad a la insulina aumentó de 0,1934 ± 0,009 a 0,1973 ± 0,011 (p=0,002) después de ambas intervenciones de entrenamiento.

Tabla 1. Características generales de los estudios experimentales (n = 20) (continuación)

Autores	Muestra (grupos)	Detalles de intervención	Frecuencia	Duración	Conclusiones
Fex 2015 ⁽²⁹⁾	HIIT - elíptica	Sesión de 30 min, donde 5 eran de calentamiento (60 %-65 % de la FCM) y 20 min de entrenamiento interválico; 30 sprints (80 %-85 % de la FCM), 1 min y 30 s de recuperación y 5 min de enfriamiento (60 %-65 % de la FCM).	3 veces por semana	12 semanas	12 semanas de HIIT en elíptica mejoraron factores de riesgo metabólicos, niveles glucémicos y la composición corporal. Resaltando que los valores de HbA1c fueron 6,2 ± 0,6 vs. 6,1 ± 0,5; p=0,40; y los de glucosa en ayunas 7,1 ± 1,1 vs. 6,5 ± 1,7; p=0,04.
Higgins 2014 ⁽³⁰⁾	HIIT	Cada sesión con 5 min de calentamiento, intensidad de 1 min máximo a potencia de última hora de la persona, completando 3 intervalos en la primera intervención, incrementando 10 % el rendimiento y percepción del esfuerzo.	3 veces por semana	6 semanas	El HIIT personalizado fue favorable para el riesgo cardiovascular, donde aumentó el VO ₂ máx y hubo cambios en la presión arterial sistólica y diastólica. Como también en los niveles de glucosa circulante (6,0 [5,0, 6,7] vs. 5,3 [5,1, 6,3] mmol/L; p=0,834).
Hwang 2019 ⁽³¹⁾	HIIT y MICT	Cada sesión inició con 10 min de calentamiento más tiempo de reutilización de 5 min a 70 % de la FCM. HIIT con intervalos de 4 por 4 min a 90 % de la FCM, intercalados por 3 por 3 min de recuperación activa a 70 % de la FCM; en 25 minutos MICT 32 min a 70 % de la FCM.	4 veces por semana	8 semanas	El HIIT impactó positivamente con disminución de los niveles glucémicos a los pacientes diabéticos de mediana y avanzada edad en comparación con el grupo MICT (HIIT: HbA1c 7,1% ± 0,3 a 6,8% ± 0,2 vs. MICT: 7,2% ± 0,3 a 7,0% ± 0,2) (HIIT: glucosa en ayunas 133 ± 9 a 127 ± 9 vs. MICT: 140 ± 10 a 139 ± 7).
Little 2014 ⁽³²⁾	MICT y HIIT	2 períodos de prueba experimental de 3 días en modo aleatorio, separados por 7 días. HIIT de 10 por 1 min a 90 % con descanso de 1 min. MICT de 30 min a 60 % de la FCM.	-	-	El HIIT mejoró el control de la PPG en adultos con sobrepeso u obesos 24 h después del ejercicio. El HIIT demostró que es mejor que el MICT y grupo control después de las intervenciones. (HIIT: 110 ± 35, MICT: 125 ± 34, control: 162 ± 46 mmol/L × 2 h, p <0,05).
Madsen 2015 ⁽³³⁾	HIIT y MICT	5 minutos de calentamiento a 65 % de la FCM, seguido de 10 repeticiones de intervalos de 1 min cada uno y 1 min de recuperación activa.	3 veces por semana	8 semanas	El HIIT fue capaz de estimular ambas adaptaciones funcionales y estructurales (remodelación) en adultos con DM2. Resaltando que en los pacientes con alteración glucémica los valores de HbA1c (mmol) pasaron de 8,18 (6,32-10,03) a 7,84 (5,92-9,77).
Mangiamarchi 2017 ⁽³⁴⁾	HIIT y consejería nutricional	Intensidad a través de la escala de Borg (7-8) de 30 min diarios de ejercicio HIIT (20 intervalos pasivos, de 30 s con descanso de 60 s), con un 60 %-80 % de la FCM. Se debían eliminar azúcares simples y reemplazar porciones de carbohidratos complejos con alimentos altos en fibra.	3 veces por semana	12 semanas	Un programa de 12 semanas de HIIT más educación nutricional mejora los parámetros cardiometabólicos y de calidad de vida en diabéticos tipo 2, de hecho, disminuyeron los niveles de glucosa en ayunas (166,8 ± 66,2 a 126,2 ± 21,1 mg/dL; p=0,026) y la hemoglobina glucosilada (8,4 ± 1,9 a 7,0 ± 0,9%; p=0,004) en el grupo experimental.

Tabla 1. Características generales de los estudios experimentales (n = 20) (continuación)

Autores	Muestra (grupos)	Detalles de intervención	Frecuencia	Duración	Conclusiones
Ruffino 2016 ⁽³⁵⁾	Ejercicios HIIT y caminar	3 sesiones de 10 min por semana, con bicicleta a 25 W y ciclos de sprints. El sprints duró 5-12 min. Caminar durante 5 sesiones de 30 min por semana a intensidad 40 %-55 % de la FCM, ascendiendo por semanas.	3 veces por semana	7-10 semanas	Ninguna intervención mejoró significativamente las medidas de sensibilidad a la insulina, el control glucémico medido utilizando monitores continuos de glucosa, el perfil de lípidos en sangre o la composición corporal.
Scott 2018 ⁽³⁶⁾	HIIT y MICT	3 periodos de intervención en 24 horas. El protocolo inició con 5 min de calentamiento con 50 W en 30 min continuos; 65 % del $VO_{2\text{pico}}$. HIIT: 6 por 1 de 1 min en una carga del 100 % del $VO_{2\text{pico}}$ intercalado con 1 min de reposo.	3 intervenciones	24 horas	Las concentraciones de glucosa en sangre no disminuyeron durante HIIT ($+0,39 \pm 0,42$ mmol/L) o MICT ($-0,39 \pm 0,66$ mmol/L) en ayunas ($p=0,493$), sin diferencias entre los grupos.
Moreno 2016 ⁽³⁷⁾	Ejercicio combinado, aeróbico y HIIT	60 % del VO_2 máx o 6-7 en la escala de Borg, 5 veces por semana en una sesión de 20 min, para aeróbico; además, 20 min de fuerza a la misma intensidad.	5 veces por semana	8 semanas	Los pacientes diabéticos mostraron menor adherencia a la actividad física y el HIIT les pareció más atractivo. El HIIT disminuyó las concentraciones de HbA1c (7,50% vs. 7,08%).
Winding 2018 ⁽³⁸⁾	HIIT y fuerza	40 min FIND o 20 min de intervención, iniciando con 5 min de calentamiento a 40 % del $VO_{2\text{pico}}$ después 40 min en bicicleta a 50 % del $VO_{2\text{pico}}$ para un total de 135 min. HIIT de 20 min de bicicleta en ciclos de 1 min a 95 % del $VO_{2\text{pico}}$ y 1 min de recuperación activa total de 75 min.	3 veces por semana	11 semanas	La masa de grasa visceral, HbA1c, glucosa en ayunas, glucosa posprandial, variabilidad glucémica y HOMA-IR disminuyeron después de HIIT. La glucosa posprandial reducida en HIIT se debió principalmente a una menor tasa de aparición de glucosa exógena.

1RM; 1 repetición máxima; AIT: ataque isquémico transitorio; BPV: variabilidad de presión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FCM: frecuencia cardíaca máxima; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HIIT: entrenamiento de alta intensidad interválica; HRR: frecuencia cardíaca de reserva; HRV: variabilidad del ritmo cardíaco; MICT: entrenamiento de intensidad moderada continua; PA: presión arterial; PGG: glucosa posprandial; RT: entrenamiento de resistencia; s: segundos.

Tabla 2. Características de los participantes en cada estudio (n = 20)

Autores	Muestra	Edad	Glucemia	Otras características	Método empleado para la toma de la glucemia
Støa 2017 ⁽¹⁹⁾	38	59 ± 10	6,84 % ± 0,8 %	Hipertensión	Hemoglobina glucosilada
Magalhães 2019 ⁽²⁰⁾	80	30-75	5,5 %	IMC <48 kg/m ² sin limitaciones a la práctica física	Hemoglobina glucosilada
Cassidy 2019 ⁽²¹⁾	256	60 ± 3 y 59 ± 3	97 ± 3.3 mg/dL	Enfermedad cardiovascular	Glucosa en ayunas
Alarcón 2016 ⁽²²⁾	8	22,50 ± 1,93	95,1 ± 23,9 mg/dL	Sedentarismo*	Glucosa en ayunas
Cano 2018 ⁽²³⁾	23	-	-	Hipertensión	-
Jung 2015 ⁽²⁴⁾	32	51	5,7 %	Enfermedades cardiovasculares	Hemoglobina glucosilada
Mancilla 2014 ⁽²⁵⁾	18	35 ± 14	≥140 mg/dL	Sedentarismo	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
Cano 2016 ⁽²⁶⁾	23	62 ± 11	-	Hipertensión	-
Cassidy 2016 ⁽²⁷⁾	12	59 ± 9 61 ± 9	99 ± 6 mg/dL 97 ± 11 mg/dL	Alteraciones cardíacas	Glucosa en ayunas
Eichner 2018 ⁽²⁸⁾	31	61,3 ± 9,0	-	Rigidez arterial	Glucosa en ayunas
Fex 2015 ⁽²⁹⁾	16	60,4 ± 6,1	6,2 % ± 0,6 %	Composición corporal	Hemoglobina glucosilada
Higgins 2014 ⁽³⁰⁾	23	Jóvenes sin especificar	-	-	Glucosa en ayunas
Hwang 2019 ⁽³¹⁾	58	46-78	7,1 % ± 0,4 %	Edad avanzada y posmenopausia	Hemoglobina glucosilada
Little 2014 ⁽³²⁾	10	40,6 ± 10,7	100 ± 0,8 mg/dL	Obesidad y premenopausia	Glucosa en ayunas
Madsen 2015 ⁽³³⁾	10	56 (52-60)	5,89 %	Síndrome metabólico	Hemoglobina glucosilada
Mangiamarchi 2017 ⁽³⁴⁾	19	57,5 ± 5,93	166,8 ± 66,2 mg/dL	Sedentarismo*	Glucosa en ayunas
Ruffino 2016 ⁽³⁵⁾	16	55 ± 5 (43-60)	178,3 ± 54 mg/dL	-	Glucosa en ayunas
Scott 2018 ⁽³⁶⁾	14	26 ± 3	<10,0 %	Sedentarismo*	Hemoglobina glucosilada
Moreno 2016 ⁽³⁷⁾	15	56-64	-	-	-
Winding 2018 ⁽³⁸⁾	26	57 ± 7	5,3 % ± 1,2 %	-	Hemoglobina glucosilada

*Menor de 150 minutos/semana.

HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

Tabla 3. Escala de PEDro para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión (n = 20)

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Støa 2017 ⁽¹⁹⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Magalhães 2019 ⁽²⁰⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Cassidy 2019 ⁽²¹⁾	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	8
Alarcón 2016 ⁽²²⁾	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	5
Cano 2018 ⁽²³⁾	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	5
Jung 2015 ⁽²⁴⁾	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	8
Mancilla 2014 ⁽²⁵⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Cano 2016 ⁽²⁶⁾	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	5
Cassidy 2016 ⁽²⁷⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Eichner 2018 ⁽²⁸⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Fex 2015 ⁽²⁹⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Higgins 2014 ⁽³⁰⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Hwang 2019 ⁽³¹⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Little 2014 ⁽³²⁾	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	5
Madsen 2015 ⁽³³⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Mangiamarchi 2017 ⁽³⁴⁾	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7
Ruffino 2016 ⁽³⁵⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Scott 2018 ⁽³⁶⁾	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	7
Moreno 2016 ⁽³⁷⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Winding 2018 ⁽³⁸⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7

PEDro: *Physiotherapy Evidence Database*; +: sí; -: no; P1: criterios de elección; P2: asignación aleatoria; P3: ocultamiento de la asignación; P4: grupos similares en línea de base; P5: sesgo de los participantes; P6: cegamiento de los terapeutas; P7: cegamiento del evaluador; P8: abandonos <15 %; P9: análisis por intención a tratar; P10: diferencias reportadas entre grupos; P11: punto estimado y variabilidad reportada.

De los resultados obtenidos, se encontró que el entrenamiento de alta intensidad con dosificaciones de 3 veces por semana y en ocasiones combinado con ejercicios aeróbicos o intensivos-moderados^(19, 29, 30) generó un aumento del VO₂ máx y una mejora de la capacidad aeróbica^(19, 24, 30, 31, 35, 38) y reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), sin olvidar la limitación en la regulación autonómica cardiovascular^(19, 21, 22, 25, 27, 28, 32, 37, 38). Es importante destacar que no se presentó un aumento del riesgo de hipoglucemia durante el período de 24 horas después del HIIT o 30 minutos luego del entrenamiento a intensidad moderada continua (MICT) en ayunas⁽³⁶⁾.

Además, el HIIT mejoró la composición corporal por capacidad de oxidación de lípidos; sin embargo, la grasa subcutánea no mostró grandes cambios^(20, 23, 25, 29, 38). Por consiguiente,

brindó un aporte benéfico en cuanto a factores de riesgo metabólico en pacientes con hipertensión, prediabetes o diabetes tipo 2⁽²⁶⁾. El HIIT, en combinación con el MICT, presentó mejoras en cuanto a la composición corporal⁽²⁰⁾.

Así mismo, el entrenamiento en gimnasio, independientemente de la intensidad, aumentó la masa ventricular, volumen y flujo sanguíneo diastólico, lo cual mejoró la función sistólica y diastólica, y proporcionó una reducción en el pico de torsión. Gracias a que la presión arterial mejoró, la disfunción cardíaca se revirtió, la grasa hepática disminuyó y mejoró la rigidez arterial debido al aumento de sensibilidad a la insulina o a la reducción de glucosa circulante. De este modo, los rangos de triglicéridos en pacientes prediabéticos, diabéticos e hipertensos mejoraron^(23, 27, 28, 30, 34, 35).

Es importante resaltar que el HIIT, con la ayuda de consejería nutricional, mejoró los parámetros cardiometabólicos en mujeres diabéticas tipo 2⁽³⁴⁾. También, se observó un beneficio en los parámetros lipídicos de la sangre, por lo que predispone la mejora del flujo sanguíneo, previniendo así enfermedades cardiovasculares⁽³⁰⁾. De igual modo, los pacientes con DM2 usualmente presentaron poca adherencia al ejercicio, debido al tiempo y la recuperación después de la actividad física^(37,38), por lo que el HIIT se convierte en una alternativa viable, ya que, al llegar a la tolerancia de este, los pacientes mejoran su salud y calidad de vida^(24, 30, 31, 32, 34).

Discusión

El presente trabajo está en concordancia con diversas investigaciones basadas en la efectividad del ejercicio de alta intensidad en pacientes diabéticos, principalmente en cuanto los niveles glucémicos. Esto se asocia con otros factores de composición corporal, capacidad aeróbica, riesgos y parámetros cardiometabólicos. Siguiendo esta idea, en 2015, Quílez y García⁽³⁹⁾ demostraron la mejoría de los niveles de HbA1c, justificándola con las sesiones acumuladas y a largo plazo, pero difieren en el período posentrenamiento interválico de 24-48 horas. También mencionaron que una única sesión puede controlar la glucemia y descender los niveles de glucosa con sesiones repetitivas.

De manera análoga, también en 2015, Parra y Moreno⁽⁴⁰⁾ presentaron en su estudio una disminución en los valores glucémicos, principalmente y a diferencia de nuestro estudio, en jóvenes que estaban en el programa de ejercicio físico aeróbico durante 3 meses y lo mantenían. En cambio, en los pacientes de mayor edad el programa debía de ser supervisado, de fácil ejecución y baja incidencia de complicaciones para que pudiera ser una estrategia de mejora, no solo en la HbA1c, sino en cuanto a la presión arterial y niveles de colesterol.

En consonancia con nuestro estudio, en 2019, Da Silva y colaboradores⁽⁴¹⁾ mencionaron la mejora en la condición física, composición corporal, cardiometabolismo y calidad de vida tras el entrenamiento aeróbico continuo de intensidad moderada. Por su parte, el HIIT mostró su mayor beneficio en cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos. Esto principalmente atribuido al tiempo que se requiere para desarrollarlo, en comparación con otros tipos de ejercicio, como lo demostramos en nuestros resultados.

En 2016, Cano y Álvarez⁽⁴²⁾ indicaron la relevancia del retorno a niveles basales de la frecuencia cardíaca posefuerzo, ya que está estrechamente relacionado con riesgo de mortalidad cardiovascular. Los investigadores propusieron que 12 semanas de ejercicio HIIT proporciona adaptaciones del sistema cardiovascular ante el ejercicio, mejora el transporte, extracción y utilización de oxígeno hacia el músculo esquelético y, de esta manera, los niveles glucémicos y de presión arterial se mantienen controlados.

Cascaes y da Rosa, en 2017⁽⁴³⁾ relacionaron el ejercicio aeróbico y de fuerza con una mejor autoestima, cuidado y autocontrol en cada persona, así como beneficios en su condición de vida en cuanto a la salud, función y mente. De este modo y en consonancia con nuestro estudio, se considera al ejercicio como herramienta de control durante la diabetes tipo 2 y principalmente como apoyo psicológico.

Así mismo, en 2015, Poblete y Russell⁽⁴⁴⁾ mencionaron los beneficios antioxidantes que brinda el ejercicio HIIT, dosificado en 4-6 intervalos, durante 30 minutos, 3 veces por semana. Mientras que el ejercicio aeróbico continuo es recomendando en un mínimo de 30 minutos en ciclismo, natación o caminatas. Profundizando en esta idea, los mismos autores, pero en una publicación más reciente (2018)⁽⁴⁵⁾, le dan cabida a mejoras ante el ejercicio aeróbico, con predominio en cuanto a la vía metabólica oxidativa y la actividad de los principales grupos musculares, mejora en la grasa corporal empleada según la edad y control glucémico. Al enfocarse en el HIIT, trotando durante 12 semanas, 3 veces por semana, se observó una disminución en el porcentaje de HbA1c, glucemia en ayunas, función cardiovascular, perfil lipídico y composición corporal.

No obstante, por la experiencia de los investigadores en su práctica clínica, se destaca la importancia y necesidad del entrenamiento HIIT en pacientes con diabetes *mellitus*, con una valoración individualizada para identificar alguna contraindicación que impidan la realización de este tipo de entrenamiento. Así mismo, mencionamos que el protocolo HIIT interválico 20-40 segundos ha demostrado evidencia positiva y de gran utilidad en la práctica clínica con nuestros pacientes. Es decir, el participante, durante su tiempo de intervención, realiza 40 segundos a intensidad moderada (60%-80 % de frecuencia cardíaca máxima [FCM]) y 20 segundos a intensidad alta (80%-90 % de FCM obtenida en la prueba de esfuerzo) en banda sin fin, bicicleta estática, remo o bicicleta reclinada (*recumbent*). Esto evita la adaptabilidad muscular y genera mayor gasto energético que, luego de un programa de entrenamiento con esta modalidad, disminuye significativamente los niveles glucémicos.

Conclusiones

Durante este estudio se recabaron datos que llevaron a evaluar la eficacia del ejercicio de alta intensidad para mejorar los niveles de glucemia durante la diabetes. Se encontraron beneficios significativos, principalmente en términos de los riesgos cardiovasculares y metabólicos que trae consigo la diabetes.

Las pautas y dosificaciones del ejercicio son importantes. Se debe considerar la edad del paciente, puesto que entre mayor sea, el ejercicio deberá realizarse con mayor supervisión y menor dificultad, para así evitar complicaciones. Nuestro análisis sugiere que el ejercicio HIIT es una estrategia de tratamiento para el paciente diabético, por la disminución de grasa corporal que se presenta en este. Además, pudimos corrobo-

rar la eficacia del ejercicio HIIT en los niveles glucémicos, por la mejora en la capacidad aeróbica, la propia composición corporal y los riesgos cardiometabólicos. Esto mostró que la ejecución continua y duradera trae consigo mayores beneficios, principalmente en la disminución de los niveles glucémicos.

Financiación

Ninguna entidad realizó el financiamiento de este trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-60.
- Azofeifa EG. Motivos de participación y satisfacción en la actividad física, el ejercicio físico y el deporte. *MHSalud Mov Hum Salud*. 2006;3(1):2.
- Hernández Rodríguez J, Licea Puig ME. Papel del ejercicio físico en las personas con diabetes mellitus. *Rev Cuba Endocrinol*. agosto de 2010;21(2):182-201.
- Ferrer-García JC, Sánchez López P, Pablos-Abella C, Albalat-Galera R, Elvira-Macagno L, Sánchez-Juan C, et al. Beneficios de un programa ambulatorio de ejercicio físico en sujetos mayores con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(8):387-94.
- Cordero A, Masiá MD, Galve E. Ejercicio físico y salud. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(9):748-53.
- Peiró P, Gálvez J, Ortiz M, Saz S. Ejercicio físico. *Med Naturista*. 2011;5(1):18-23.
- Boraita Pérez A. Ejercicio, piedra angular de la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(5):514-28.
- Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2006;29:2518-27.
- Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, & Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24:e69-e76.
- Tjønnhaug AE, Lee SJ, Rognum Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic Interval Training Versus Continuous Moderate Exercise as a Treatment for the Metabolic Syndrome: A Pilot Study. *Circulation*. 2008;118:346-54.
- Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, et al. The Effects of Free-Living Interval-Walking Training on Glycemic Control, Body Composition, and Physical Fitness in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2013;36:228-36.
- Terada T, Friesen A, Chahal BS, Bell GJ, McCargar LJ, Boulé NG. Feasibility and preliminary efficacy of high intensity interval training in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99:120-9.
- Márquez M, Ramón R, Márquez J. El ejercicio en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2012;49(4):203-12.
- Feye P, Santiago A. Ejercicio Intermitente de Alta Intensidad (HIIT) y pérdida de grasa corporal: una revisión [Internet] [Tesis]. Universidad Nacional de La Plata; 2015 [citado 6 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/60559>.
- Mancilla R, Torres P, Álvarez C, Schifferli I, Sapunar J, Diaz E. Ejercicio físico interválico de alta intensidad mejora el control glicémico y la capacidad aeróbica en pacientes con intolerancia a la glucosa. *Rev Médica Chile*. 2014;142:34-9.
- Cofré-Bolados C, Sánchez-Aguilera P, Zafra-Santos E, Espinoza-Salinas A. Entrenamiento aeróbico de alta intensidad: Historia y fisiología clínica del ejercicio. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2016;48(3):275-84.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Støa EM, Meling S, Nyhus L-K, Glenn Strømstad null, Mangerud KM, Helgerud J, et al. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(3):455-67.
- Magalhães JP, Júdice PB, Ribeiro R, Andrade R, Raposo J, Dores H, et al. Effectiveness of high-intensity interval training combined with resistance training versus continuous moderate-intensity training combined with resistance training in patients with type 2 diabetes: A one-year randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(3):550-9.
- Cassidy S, Vaidya V, Houghton D, Zalewski P, Seferovic JP, Hallsworth K, et al. Unsupervised high-intensity interval training improves glycaemic control but not cardiovascular autonomic function in type 2 diabetes patients: A randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(1):69-76.
- Alarcón Hormazábal M, Delgado Floody P, Castillo Mariqueo L, Thuiller Lepelegy N, Bórquez Becerra P, Sepúlveda Mancilla C, et al. Efectos de 8 semanas de entrenamiento intervalado de alta intensidad sobre los niveles de glicemia basal, perfil antropométrico y VO₂ máx de jóvenes sedentarios con sobrepeso u obesidad. *Nutr Hosp*. 2016;33(2):284-8.
- Cano-Montoya J, Ramírez-Campillo R, Sade Calles F, Izquierdo M, Fritz Silva N, Ateaga San Martín R, et al. Ejercicio físico en pacientes con diabetes e hipertensión: prevalencia de respondedores y no respondedores para mejorar factores de riesgo cardiometabólicos. *Rev Médica Chile*. 2018;146(6):693-701.
- Jung ME, Bourne JE, Beauchamp MR, Robinson E, Little JP. High-Intensity Interval Training as an Efficacious Alternative to Moderate-Intensity Continuous Training for Adults with Prediabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1-9.
- Mancilla R, Torres P, Álvarez C, Schifferli I, Sapunar J, Diaz E. Ejercicio físico interválico de alta intensidad mejora el control glicémico y la capacidad aeróbica en pacientes con intolerancia a la glucosa. *Rev Médica Chile*. 2014;142:34-9.
- Cano-Montoya J, Álvarez C, Martínez C, Salas A, Sade F, Ramírez-Campillo R. Recuperación cardiovascular durante ejercicio intermitente en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 altamente adherentes. *Rev Médica Chile*. 2016;144(9):1150-8.
- Cassidy S, Thoma C, Hallsworth K, Parikh J, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(1):56-66.
- Eichner NZM, Gaitán JM, Gilbertson NM, Khurshid M, Weltman A, Malin SK. Postprandial augmentation index is reduced in adults with prediabetes following continuous and interval exercise training. *Exp Physiol*. 2019;104(2):264-71.
- Fex A, Leduc-Gaudet J-P, Filion M-E, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Effect of Elliptical High Intensity Interval Training on Metabolic Risk Factor in Pre- and Type 2 Diabetes Patients: A Pilot Study. *J Phys Act Health*. 2015;12(7):942-6.
- Higgins TP, Baker MD, Evans S-A, Adams RA, Cobbold C. Heterogeneous responses of personalised high intensity interval training on type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk in young healthy adults. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;59(4):365-77.
- Hwang C-L, Lim J, Yoo J-K, Kim H-K, Hwang M-H, Handberg EM, et al. Effect of all-extremity high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on aerobic fitness in middle-aged and older adults with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Exp Gerontol*. 2019;116:46-53.
- Little JP, Jung ME, Wright AE, Wright W, Manders RJF. Effects of high-intensity interval exercise versus continuous moderate-intensity exercise on postprandial glycemic control assessed by continuous glucose monitoring in obese adults. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. 2014;39(7):835-41.
- Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Bjerre M, Jeppesen PB. Functional and structural vascular adaptations following 8 weeks of low volume high intensity interval training in lower leg of type 2 diabetes patients and individuals at high risk of metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem*. 2015;121(5):178-86.
- Mangiamarchi P, Caniuqueo A, Ramírez-Campillo R, Cárdenas P, Morales S, Cano-Montoya J, et al. Effects of high-intensity interval training and nutritional education in patients with type 2 diabetes. *Rev Med Chil*. 2017;145(7):845-53.
- Ruffino JS, Songsorn P, Haggert M, Edmonds D, Robinson AM, Thompson D, et al. A comparison of the health benefits of reduced-exertion high-intensity interval training (REHIT) and moderate-intensity walking in type 2 diabetes patients. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. 2017;42(2):202-8.
- Scott SN, Cocks M, Andrews RC, Narendran P, Purewal TS, Cuthbertson DJ, et al. Fasted High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Exercise Do Not Lead to Detrimental 24-Hour Blood Glucose Profiles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):111-7.
- Moreno-Bayona JA, Cote Mogollón F. Ejercicio intermitente de alta intensidad como estrategia terapéutica para diabéticos tipo 2 residentes en alturas intermedias. *Rev Cuba Salud Pública*. 2016;42(4):524-35.

38. Winding KM, Munch GW, Iepsen UW, Van Hall G, Pedersen BK, Mortensen SP. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1131-9.
39. Quílez Llopis P, Reig García-Galbis M. Control glucémico a través del ejercicio físico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1465-72.
40. Parra-Sánchez J, Moreno-Jiménez M, Nicola CM, Nocua-Rodríguez II, Amegló-Parejo MR, Del Carmen-Peña M, et al. [Evaluation of a supervised physical exercise program in sedentary patients over 65 years with type 2 diabetes mellitus]. *Aten Primaria.* 2015;47(9):555-62.
41. Da Silva D, Grande A, Roever L, Tse G, Liu T, Biondi-Zoccai GM. High-Intensity Interval Training in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review. *Current Atherosclerosis Reports.* 2019; 21(2).
42. Cano-Montoya J, Álvarez C, Martínez C, Salas A, Sade F, Ramírez-Campillo R. [Cardiovascular recovery during intermittent exercise in highly-adherent participants with hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *Rev Med Chil.* 2016;144(9):1150-8.
43. Silva FC, Iop R da R, Arancibia BAV, Filho PJBG, Silva R da, Machado MO, et al. Physical exercise, quality of life and health of type 2 diabetes. *Rev Psicol Deporte.* 2017;26(1):13-25.
44. Poblete Aro CE, Russell Guzmán JA, Soto Muñoz ME, Villegas González BE. Effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on the reduction of oxidative stress in type 2 diabetic adult patients: CAT. *Medwave.* 2015;15(7):e6212.
45. Poblete-Aro C, Russell-Guzmán J, Parra P, Soto-Muñoz M, Villegas-González B, Cofré-Bolados C, et al. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Chil [Internet].* 2018 [citado 6 de noviembre de 2019]; Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/167504>.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neuropatía autonómica cardíaca diabética

Diabetic cardiac autonomic neuropathy

González J¹, Castaño O², Duque M³.

¹Médico Internista, Universidad CES. Medellín, Colombia.

²Médico Residente de cardiología, Universidad CES. Medellín, Colombia.

³Médico Cardiólogo y electrofisiólogo, Universidad CES. Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia: Juanita González Arango

Correo electrónico: juanitagonzalezarango@gmail.com

Fecha de recepción: 25/04/2019

Fecha de aceptación: 04/07/2019

Resumen

La neuropatía autonómica cardíaca es una complicación frecuente y subdiagnosticada de la diabetes, se asocia con una mayor mortalidad por causas cardiovasculares e incapacidad física. El tratamiento actual está basado en recomendaciones de expertos y experiencias locales, debido a la falta de estudios de alto peso epidemiológico que orienten el manejo de estos pacientes. Con esta revisión se busca generar conciencia a la comunidad médica acerca de la importancia de esta entidad, de su reconocimiento temprano, formas de diagnóstico y tratamiento disponibles con la evidencia actual.

Palabras clave: neuropatías diabéticas, diabetes mellitus, enfermedades del sistema nervioso autónomo.

Abstract

Cardiac autonomic neuropathy is a frequent and underdiagnosed complication of diabetes, associated with a high rates of mortality due to cardiovascular causes and physical disability. The current treatment is solely based on an expert's recommendation and local experiences due to the lack of evidence in patient management. With this review we seek to raise awareness in the medical community about the importance of this entity, early recognition, diagnostic methods and treatment

Keywords: diabetic neuropathies, diabetes mellitus, autonomic nervous system diseases.

Introducción

La neuropatía autonómica cardíaca es una complicación microvascular de la diabetes, que se caracteriza por una regulación anormal del sistema nervioso autónomo cardiovascular. Su prevalencia es subestimada por la falta de conocimiento de esta y poca búsqueda activa de los signos y síntomas. Es relevante el diagnóstico, ya que conlleva a mayor mortalidad y deterioro de la calidad de vida. Se debe tener en cuenta que la aparición de síntomas, que son inespecíficos, es tardía, generalmente, cuando las opciones de manejo son limitadas. De forma temprana, uno de los signos que indica el inicio de la enfermedad es la alteración en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En los últimos años las publicaciones sobre el tema han incrementado, lo que ha permitido un mejor entendimiento de su fisiopatología, epidemiología, manifestaciones clínicas, posibilidades diagnósticas y posible tratamiento.

Revisión

Generalidades

La diabetes ha sido llamada *la epidemia del siglo XXII*, con una prevalencia para el 2017, según la Federación Internacional de Diabetes, de 425 millones de personas a nivel mundial y se estima un aumento del 48 % para el 2045⁽¹⁾. Una de las complicaciones más comunes y, a la vez, menos diagnosticadas de la diabetes son las complicaciones cardiometabólicas, que se presentan hasta en el 60 % de los pacientes. Dentro de ellas están la cardiopatía diabética y la neuropatía autonómica diabética (CAN, por sus siglas en inglés)^(2,3).

Esta complicación tiene un impacto negativo en mortalidad y morbilidad, además de ser un gran predictor de eventos cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio silente y muerte súbita. El riesgo de mortalidad en los pacientes con CAN es tres veces mayor que los pacientes diabéticos que no la presentan⁽⁴⁾, con una mortalidad estimada del 25 %-50 % a 10 años⁽⁵⁾.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad se encuentran la edad (a mayor edad, mayor prevalencia de la enfermedad), la duración de la diabetes, el control de la glucemia, la hipertensión arterial (HTA) y el desarrollo de otras complicaciones microvasculares⁽⁶⁾.

Epidemiología

Según la serie revisada, la prevalencia varía entre el 2,5 %-9 0%. Esta gran variabilidad está dada por la poca estandarización y diferentes métodos usados para el diagnóstico⁽⁷⁾. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen una prevalencia alrededor de 30 % después de 20 años del diagnóstico; y los pacientes con DM2, del 60 % después de 15 años del diagnóstico⁽³⁾. En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* se encontraron anomalías en la frecuencia cardíaca (marcador indirecto de CAN) según el tiempo de progresión de la diabetes: 1,6 % DM <5 años, 6,2 % DM 5-9 años y 12,2 % DM >9 años. Esto demostró que, a mayor tiempo de la enfermedad, mayor riesgo de presentar la complicación⁽⁸⁾.

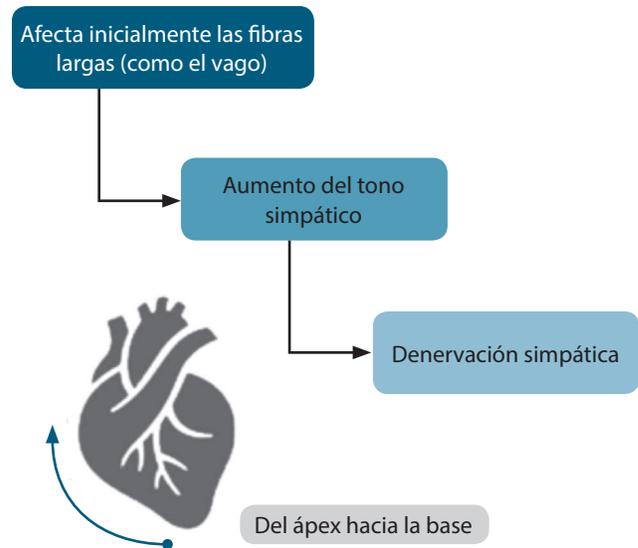
Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad no es diferente a la de otras complicaciones microvasculares de la diabetes. La hiperglucemia junto con otros factores, como la dislipidemia, la edad y la genética, llevan a daño celular directo e indirecto (daño de los vasa nervorum) que finaliza con el daño de la fibra nerviosa⁽⁹⁾.

Dentro de los elementos implicados está la vía de los polioles, con un aumento de la función de la aldolasa-reductasa, lo cual genera un aumento del sorbitol y de la fructosa que, a su vez, disminuye la disponibilidad de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH); esto lleva a una mala regulación de los radicales libres de oxígeno. Otro elemento implicado es la vía de la hexosamina, que aumenta a glicosilación con la formación de productos de glicación avanzada terminales, que contribuyen al aumento de los niveles de angiotensina y proteína quinasa C, los cuales generan vasoconstricción y disfunción endotelial subsiguiente. Por último, está la activación anormal de la proteína quinasa C con la síntesis de diacilglicerol secundaria a la hiperglucemia, que genera más vasoconstricción y daño isquémico en el tejido nervioso^(10,11).

Todo lo anterior termina en la degeneración neuronal y axonal, pérdida de fibras nerviosas, desmielinización y alteración en la regeneración nerviosa. El daño axonal tiene predominio inicial por las fibras nerviosas largas. Es por esto por lo que el primer sistema comprometido es el parasimpático, ya que el vago es el nervio autónomo más largo que existe y es el responsable del 75 % de la función parasimpática. Esta alteración en el sistema vagal genera un aumento en la función simpática por la pérdida de la contrarregulación⁽¹²⁾. A medida que avanza la enfermedad, hay también una denervación simpática, tanto periférica como a nivel cardíaco, que se presenta del ápex hacia la base⁽¹²⁾ (Figura 1).

Figura 1. Fisiopatología de la neuropatía autonómica cardíaca.



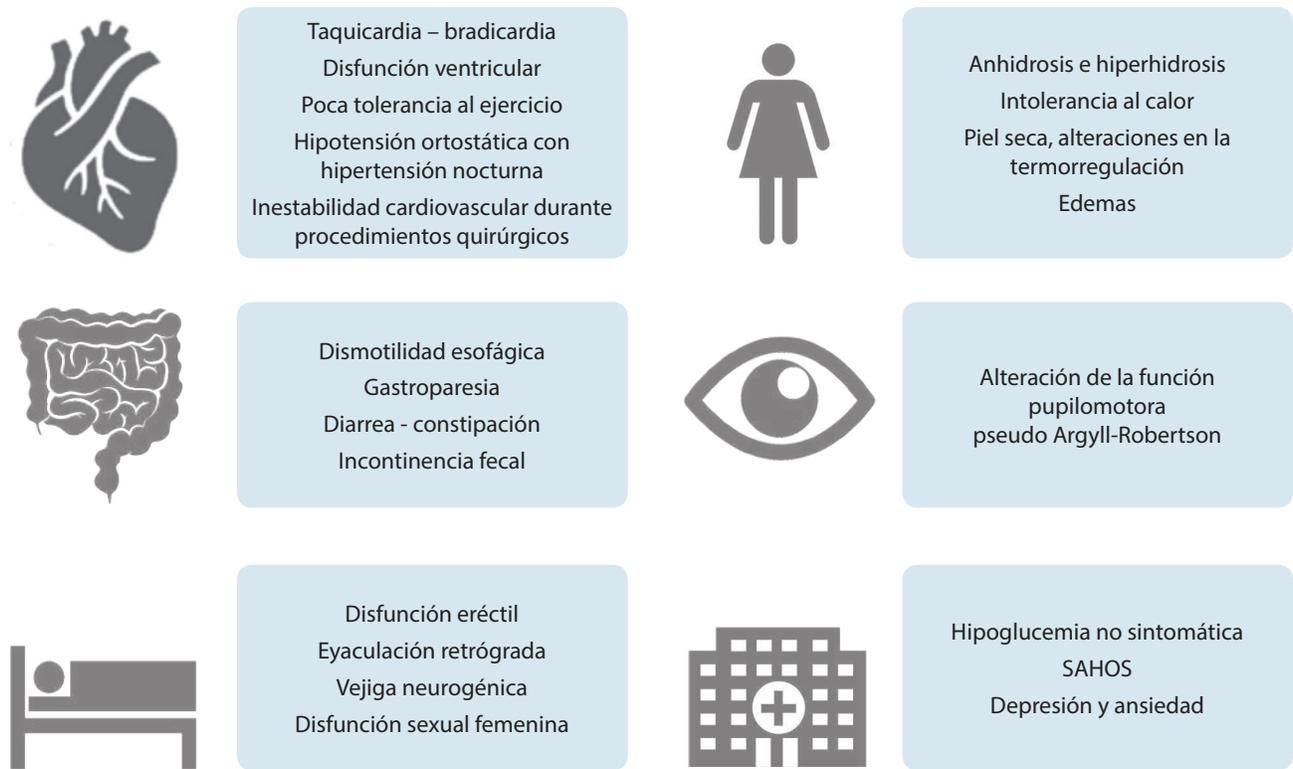
Manifestaciones clínicas

Son muchos los sistemas que se pueden ver afectados por la neuropatía autonómica de la diabetes, entre ellos se encuentran: el sistema gastrointestinal (dismotilidad esofágica, gastroparesia, diarrea o constipación, e incontinencia fecal), el sistema genitourinario (disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, vejiga neurogénica y disfunción sexual femenina), el sistema sudomotor (anhidrosis, hiperhidrosis, intolerancia al calor, piel seca, alteraciones en termorregulación y edemas), la función pupilar (alteración de la función pupilomotora, pupilas pseudo Argyll-Robertson) y, por último y más relevante en esta revisión, el sistema cardiovascular con la CAN⁽¹²⁾ (Figura 2).

A nivel cardiovascular, el espectro de las alteraciones varía desde el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo hasta la muerte súbita. El signo clínico más temprano y común es la taquicardia en reposo, la cual se da por una activación del sistema simpático sin oposición del parasimpático, lo que refleja la alteración vagal inicial⁽¹⁰⁾. A medida que avanza la enfermedad, los pacientes presentan intolerancia al ejercicio por incompetencia cronotrópica, con alteración en el aumento del gasto cardíaco (GC) por modulación simpática errónea y, finalmente, pueden terminar con una frecuencia cardíaca fija, que es indicativo de la denervación cardíaca total y puede llevar a infarto agudo de miocardio silente y muerte⁽¹²⁾.

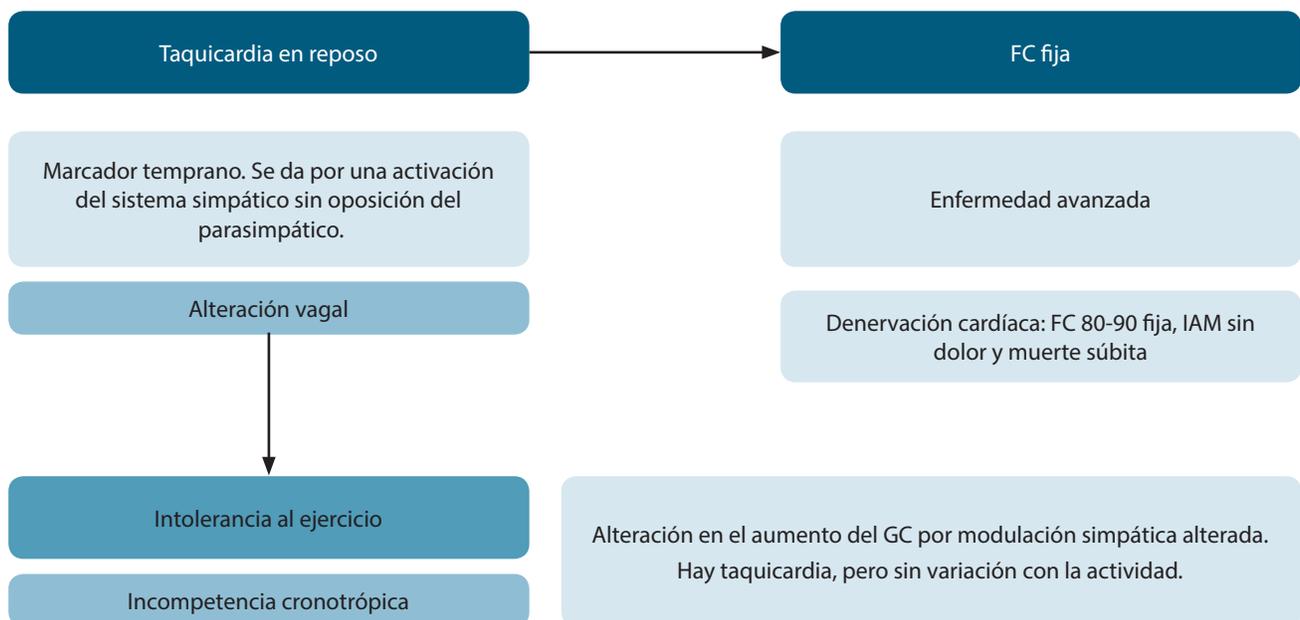
Además, pueden presentarse con alteración del patrón circadiano de la presión arterial (patrón *no dipping* en la monitorización ambulatoria de la presión arterial) e hipotensión ortostática de predominio diurno. Esto refleja una combinación entre las alteraciones centrales y periféricas del sistema simpático, lo que genera alteraciones en la calidad de vida por caídas y síncope⁽⁷⁾ (Figuras 3 y 4).

Figura 2. Manifestaciones de la neuropatía autonómica diabética.



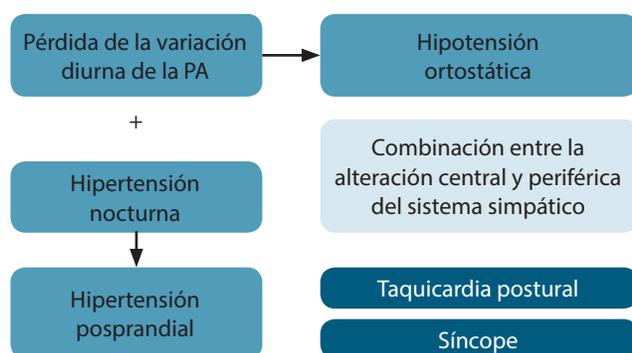
SAHOS: síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño.

Figura 3. Manifestaciones cardiovasculares de la neuropatía autonómica diabética.



FC: frecuencia cardíaca; GC: gasto cardíaco; IAM: infarto agudo de miocardio.

Figura 4. Manifestaciones cardiovasculares de la neuropatía autonómica diabética.



PA: presión arterial.

Otra de las manifestaciones clínicas más relevantes es la inestabilidad intraoperatoria, con una mortalidad 2-3 veces mayor en diabéticos con CAN que sin CAN llevados a cirugía. En estos pacientes la respuesta autonómica no logra compensar los efectos vasodilatadores y cronotrópicos negativos de la anestesia, lo que lleva a una hipotermia intraoperatoria más severa, desaceleración del metabolismo de los medicamentos anestésicos y mayor profundidad y demora en la recuperación⁽⁷⁾. La prolongación del intervalo QT no es infrecuente y se da por la heterogeneidad de las propiedades eléctricas del miocardio; hay anomalías del complejo QRS con respecto a la onda T (vectocardiografía), dispersión en los períodos refractarios y las velocidades de conducción, siendo la prolongación un predictor independiente de muerte⁽¹³⁾.

Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, no hay una prueba de oro que pueda ser comparada con otros métodos. El abordaje se basa en la realización de varias pruebas que evalúen diferentes espectros de la función autonómica hasta llegar a: un diagnóstico probable (1 prueba alterada), confirmado (2 pruebas alteradas) o confirmado grave (2 pruebas alteradas más hipotensión ortostática)⁽¹²⁾. En la literatura se ha propuesto el uso de medicina nuclear con análogos radiomarcados de norepinefrina (gammagrafía con 123I-metaiodobenzylguanidina u 11C-hidroxi-fedrina) para el diagnóstico de la enfermedad. No obstante, en la práctica clínica este método presenta una utilidad limitada por el alto costo y la pobre estandarización^(12, 14).

El marcador más temprano hasta ahora estudiado es la disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que se refiere a las fluctuaciones del intervalo RR por la modulación autonómica. Estas fluctuaciones son evaluadas frecuentemente mediante índices como el *standard deviation of all normal R-R intervals* (SDNN) o el *root-mean-square of the difference of successive R-R interval* (rMSSD) en la monitorización Holter de 24 horas⁽¹⁵⁾.

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), el cribado de esta entidad en pacientes diabéticos debería realizarse en tres escenarios⁽¹⁶⁾:

1. Aquellos con complicaciones microvasculares o neuropáticas ya establecidas y conocidas.
2. Ante signos o síntomas de neuropatía cardíaca, excluyendo primero otras comorbilidades o efectos/interacciones medicamentosas como causantes.
3. Pacientes con hipoglucemias inadvertidas.

Es así como cualquiera de los tres grupos mencionados debería ser sometido a una serie de pruebas para establecer o excluir el diagnóstico de CAN. Las pruebas más aceptadas actualmente se enuncian en la **Tabla 1**⁽¹²⁾.

Tabla 1. Pruebas de tamizaje más usadas para el diagnóstico de neuropatía autonómica diabética cardíaca

Método de tamización	Hallazgos anormales
Frecuencia cardíaca en reposo	Frecuencia cardíaca >100 latidos/minuto
Variación de la frecuencia cardíaca latido a latido	Paciente en supino con frecuencia respiratoria de 6 respiraciones/minuto, monitorización electrocardiográfica de la frecuencia cardíaca, variabilidad de frecuencia <10 latidos, relación E/I de intervalo RR >1,17.
Respuesta de la frecuencia cardíaca con la bipedestación	Durante la monitorización electrocardiográfica continua se mide el intervalo RR en el latido 15 y 30 después de la bipedestación. Razón <1,03.
Respuesta de la frecuencia cardíaca con maniobra de Valsalva	Espiración forzada en un manómetro a 40 mm Hg durante 15 segundos mientras se realiza el electrocardiograma. Presencia de bradicardia y vasodilatación periférica en el esfuerzo y taquicardia con hipotensión al detener la maniobra. Razón de intervalo RR <1,2.
Respuesta de la presión arterial sistólica con la bipedestación	Medición de la presión arterial sistólica en supino, luego en bipedestación después de 2 minutos. Presencia de una caída de presión arterial >30 mm Hg.
Repuesta diastólica de la presión al ejercicio isométrico	Presión de un dinamómetro para establecer un máximo. Luego, con el brazo contralateral se prensa 30 % del máximo por 5 minutos. Aumento de la presión diastólica <16 mm Hg.
Intervalo QT/QTc en el electrocardiograma	QTc >440 ms
Flujo neurovascular	Medición de la respuesta periférica simpática de nocicepción mediante ecografía Doppler.

Diagnóstico diferencial

Dentro del enfoque de la enfermedad se deben tener en cuenta algunos diagnósticos diferenciales antes de poder atribuirle la sintomatología del paciente a esta entidad, esto sin llegar a ser un diagnóstico de exclusión. Entre las enfermedades más comunes que se deben descartar: los trastornos metabólicos asociados con alteraciones tiroideas y renales; enfermedades sistémicas, como paraproteinemias y vasculitis; posibles infecciones, como VIH, hepatitis B o C; trastornos inflamatorios como la radiculopatía; y las enfermedades crónicas desmielinizantes (CIDP). Siempre se deben descartar deficiencias nutricionales a través de la medición sérica de vitaminas (en especial la B12) y, por último, buscar la relación de los síntomas con el consumo de medicamentos como amiodarona, colchicina o dapsona. La historia clínica y el tiempo de evolución de la enfermedad pueden orientar en el diagnóstico⁽⁶⁾.

Tratamiento

En cuanto a las generalidades del manejo, es fundamental la prevención de los factores modificables que impactan en los desenlaces de daño, como la hiperglucemia, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia⁽¹⁷⁾. En cuanto a la hiperglucemia, se ha publicado evidencia contradictoria a través del tiempo. En la diabetes mellitus tipo 1, los estudios DCCT⁽⁸⁾ y EDIC⁽¹⁸⁾ demostraron que la terapia intensiva glucémica reduce la incidencia de CAN frente a la terapia convencional en 5 años de seguimiento (14 % frente a 7 %; $p < 0,004$), y que a largo plazo^(19, 20) tiene una tasa significativamente menor. Por el contrario, la evidencia no ha sido tan firme en la diabetes mellitus tipo 2; el estudio *Anglo-Danish-Dutch Study* demostró que no había diferencia en los grupos a 6 años de seguimiento, pero el *Steno 2 Trial* confirmó que un control multidisciplinario, teniendo en cuenta la glucemia, el perfil lipídico, la presión arterial y la proteinuria, tiene impacto en la mejoría de la CAN a largo plazo⁽¹²⁾.

El tratamiento sintomático se divide en medidas farmacológicas y no farmacológicas. Las medidas no farmacológicas son la piedra angular para evitar el empeoramiento marcado del ortostatismo; entre ellas se encuentran: realizar cambios posturales progresivos, tensión y estiramiento de piernas antes de la bipedestación, dorsiflexión de pies y ejercicio isométrico de agarre con las manos. Si hay mejoría parcial realizando estas medidas, tienen cabida las medidas farmacológicas con el uso de medicamentos que aumentan el volumen plasmático, como la fludrocortisona, sumado al consumo en dietas ricas en sal (21). Otros medicamentos que se han propuesto para

el tratamiento sintomático son los agonistas $\alpha 1$, la midrodina, la doxidopa (la cual es una prodroga de la norepinefrina) y el octreótido (análogo de la somatostatina en enfermedades muy avanzadas y resistentes a otras medidas)⁽⁴⁾.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han demostrado múltiples efectos benéficos cardiovasculares en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁽¹⁾. En un estudio realizado por Ferdinand y colaboradores⁽²²⁾ se demostró que la empagliflozina, además de lograr una reducción en el peso del paciente, tiene impacto en la disminución de la presión arterial media de hasta 8,3 mm Hg, siendo mayor el efecto a mayor tiempo de observación; esto sugiere que los efectos del medicamento alcanzan su máxima capacidad después de 6 meses del inicio. Así mismo, en el estudio DECLARE-TIMI58⁽²³⁾ se demostró que la dapagliflozina tiene seguridad cardiovascular.

La reducción de la presión arterial con estos medicamentos se da sin generar taquicardia refleja. Es por esta razón que se ha planteado la posibilidad de un papel en la modulación de la actividad nerviosa autónoma, ejerciendo un efecto simpático-inhibitorio⁽²²⁾. Lo anterior se ha explicado por los vínculos e interacciones encontradas entre la actividad nerviosa simpática y el síndrome metabólico, obesidad, HTA y DM. Se han realizado estudios en murinos con HTA, DM y obesidad, que han demostrado que el tratamiento con SGLT2, además de disminuir los valores de presión arterial, normaliza el patrón circadiano de la PA sin cambios en la FC, proponiendo efectos benéficos en la modulación del sistema nervioso autónomo por un mecanismo aún no conocido⁽²⁴⁾.

Conclusión

La CAN debe ser reconocida como una complicación prevalente e importante por los médicos que se vean enfrentados a pacientes con diabetes mellitus y cualquiera de sus complicaciones asociadas. Se debe buscar activamente esta entidad para evitar su aparición o mitigar sus efectos deletéreos, ya sea instaurando un control glucémico más estricto (evitando la hipoglucemia) o tratamientos específicos, teniendo en cuenta los SGLT2 como terapia prometedora; y, más importante aún, reconociendo esta entidad dentro de las metas establecidas para el adecuado manejo de los pacientes diabéticos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para esta revisión.

Referencias

- Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11-34.
- Codinach Huix P, Freixa Pamiás R. Miocardiopatía diabética: concepto, función cardíaca y patogenia. *An Med Interna*. 2002;19(6):55-62.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
- Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci*. 2018;12(AUG):1-11
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1993;10(9):820-4.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1-24.
- Balcioglu AS, Muderisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015;6(1):80-91.
- The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561-8.
- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
- Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA J*. 2011;79(6):473-9.
- Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol [Internet]*. [citado 8 de octubre de 2019];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249492/>
- Duque M, Díaz JC, Molina DI, Gómez E, Márquez G, López P, et al. Diabetic autonomic cardiovascular neuropathy. *Rev Colomb Cardiol*. 2013;20(2):80-7.
- Raffel DM, Wieland DM. Assessment of cardiac sympathetic nerve integrity with positron emission tomography. *Nucl Med Biol*. 2001;28(5):541-59.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
- Gibbons CH, Freeman R, Tecilizach F, Dinh T, Lyons TE, Gnardellis C, et al. The evolving natural history of neurophysiologic function in patients with well-controlled diabetes. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2013;18(2):153-61.
- Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
- Theilade S, Lajer M, Persson F, Joergensen C, Rossing P. Arterial stiffness is associated with cardiovascular, renal, retinal, and autonomic disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(3):715-21.
- Secrest AM, Marshall SL, Miller RG, Prince CT, Orchard TJ. Pulse wave analysis and cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(12):1264-8.
- Goswami N, Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H, Montani J-P. Orthostatic Intolerance in Older Persons: Etiology and Countermeasures. *Front Physiol [Internet]*. de 2017 [citado 8 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677785/>
- Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, Meng L, George J, Salsali A, et al. Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Circulation*. 2019;139(18):2098-109.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. 2019;380(4):347-57.
- Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity. *Front Endocrinol*. 2018;9:421.

Histotal®

Colecalciferol 25.000UI

La primera terapia oral de altas dosis de Vitamina D en Colombia

En una base de **aceite de oliva** con presentación en ampolla de plástico de 1 ml con 25,000 UI de Vitamina D



 Excelente opción para **pacientes polimedicados.**

 Puede ser **mezclado** con cualquier líquido

 Mayor **adherencia al tratamiento.**¹

 **Seguridad y eficacia**²

 Vehículo oleoso que brinda **mejor absorción y mayor biodisponibilidad**³

 La ingesta mensual es tan **eficaz** como la ingesta diaria o semanal.⁴

 Para toda la **familia**



1- Bruyère et al. A phase IV, two-armed, randomized, crossover study comparing compliance with once-a-month administration of vitamin D3 to compliance with daily administration of a fixed-dose combination of vitamin D3 and calcium during two 6-month periods. *Osteoporos Int.* 2015; 26(12): 2863–2868.

2- Schleck M et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel Study to Evaluate the Dose-Response of Three Different Vitamin D Treatment Schemes on the 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrients.* 2015 Jul; 7(7): 5413–5422.

3-Grossman R. and Tangpricha V. Evaluation of vehicle substance on vitamin D bioavailability: A systematic review. *Mol Nutr Food Res.* 2010 Aug; 54(8): 1055–1061.

4- Ish-Shalom S. et al. Comparison of daily, weekly and monthly Vitamin D3 in ethanolic dosing protocols for two month in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep; 93(9): 3430-5

Histotal[®]

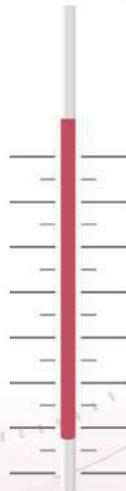
Colecalciferol 25.000UI

Adherencia al tratamiento

Histotal[®]
Colecalciferol 25.000UI



**Fácil y cómoda
administración**



**Dosificaciones
diarias con otras
Vitaminas D**



150 
MES =

**5  /DÍA
DURANTE MES**

 **EuroEtika**

Línea nacional gratuita: 018000120220, Bogotá 2111500

 3187288363, servipacientes@euroetika.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Osteomalacia: desde la sospecha clínica al tratamiento. Revisión del tema

Osteomalacia: from clinical suspicion to treatment: topic review

Duque V¹, Barrera N¹, Gómez J¹, Guerra V¹, Ceballos L¹, Aristizábal N².

¹Estudiante pregrado de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia.

²Médico internista-Endocrinólogo, Clínica Universitaria Bolivariana, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia: Valentina Duque Cano

Correo electrónico: vduquecano29@gmail.com

Fecha de recepción: 01/04/2019

Fecha de aceptación: 29/08/2019

Resumen

El propósito de este artículo es presentar una revisión de la literatura acerca de la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y manejo de la osteomalacia. De este modo, se busca brindar información actualizada que conduzca a una mejor comprensión de la enfermedad y un adecuado tratamiento. Para una correcta mineralización ósea es necesario mantener un aporte adecuado de vitamina D y que los distintos procesos metabólicos que rigen sus efectos fisiológicos permanezcan indemnes, considerando que el papel de la vitamina D en el organismo es mantener la homeostasis del calcio y la salud ósea. El déficit de esta vitamina puede producir raquitismo durante la infancia y osteomalacia en adultos. El aporte de vitamina D al organismo puede darse por dos vías: de manera endógena, mediante la exposición de la piel a la luz solar; o de manera exógena, a partir de la dieta. Cualquier condición que produzca una alteración de las dos vías y genere un déficit significativo de vitamina D o de sus efectos fisiológicos puede manifestarse en los adultos como osteomalacia. En Colombia la deficiencia de vitamina D tiene una prevalencia de alrededor del 55,3 %. Las manifestaciones clínicas de la osteomalacia, considerando la amplia variedad de signos y síntomas, pueden denominarse conjuntamente como *síndrome osteomalácico*. Dadas las múltiples causas que pueden devenir en la osteomalacia, lo más adecuado es identificar la etiología que da origen al cuadro clínico para establecer un esquema

terapéutico efectivo.

Palabras clave: osteomalacia, deficiencia de vitamina D, hipofosfatemia, hipocalcemia, calcificación fisiológica.

Abstract

This review it's proposed to explore updated bibliography taking in a count the epidemiology, physiopathology, clinical manifestations and treatment of Osteomalacia to achieve a better comprehension about the disease and a proper specific treatment to this condition. It's known that for a correct mineralization it's necessary an appropriate input of vitamin D and it's metabolic processes must remain unscathed. Vitamin D role in the human body is to maintain the homeostatic balance of calcium and the bone health; vitamin D deficit can cause Rickets in childhood and Osteomalacia in adults; this way, the most frequent cause of Osteomalacia it's the vitamin D deficiency and in Colombia it's prevalence is around 55,3%. Vitamin D is provided to the organism through two ways: endogenously from the solar exposition of the skin or exogenously from the diet. Any condition that alterate one of the two ways and produce a significant deficit of vitamin D or a detriment of its physiological effects can manifestate as osteomalacia. The clinical manifestations of osteomalacia, considering the wide variety of signs and symptoms, can be referred to jointly as Osteomalacia Syndrome. On the grounds that a multiple causes can produce osteomalacia, it's advisable to identify the etiology of the clinical manifestations to establish an effective therapeutic scheme.

Keywords: osteomalacia, vitamin D deficiency, hypophosphatemia, hypocalcemia, physiological calcification.

Introducción

La osteomalacia es un defecto o retraso de la mineralización de la matriz orgánica del hueso u osteoide⁽¹⁾ en sitios de recambio óseo⁽²⁾. Este término se suele confundir con otras entidades como el raquitismo y la osteoporosis. Es una alte-

ración clínica diferente al raquitismo, el cual hace referencia a la deficiencia de mineralización, específicamente en el cartilago de crecimiento, por lo que, a diferencia de la osteomalacia, no es posible que se produzca en adultos después del cierre epifisario⁽¹⁾. Por otro lado, se distingue de la osteoporosis, ya que esta última se produce por una reabsorción excesiva del hueso existente; y en la osteomalacia el defecto radica sobre la formación de hueso nuevo⁽²⁾.

Métodos

Se realizó una revisión de tema. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron: *osteomalacia, vitamin D deficiency, hypophosphatemia, hypocalcemia, physiologic calcification*, correspondientes a su traducción en español con base en el Medical Subject Heading (MeSH)⁽³⁾.

Definición

La osteomalacia es un problema de la mineralización del osteoide que recién se forma en los lugares de recambio óseo, el cual constituye, por lo tanto, un trastorno en el proceso de remodelado óseo del hueso maduro^(1,2).

Epidemiología

La prevalencia e incidencia de la osteomalacia es difícil de precisar, debido a que es una enfermedad comúnmente asintomática; la mayoría de las veces se encuentra asociada con osteoporosis en ancianos⁽⁴⁾ y con su etiología multifactorial⁽⁵⁾. Se estima que la prevalencia descrita en pacientes ancianos va del 1 % (determinada en autopsias) hasta el 18 %⁽⁴⁾. La causa más frecuente de osteomalacia es la deficiencia de vitamina D⁽⁶⁾, la cual es una condición frecuente. En un estudio realizado en Estados Unidos se encontró que la prevalencia de deficiencia de vitamina D era del 41,6 %, siendo más frecuente en raza negra e hispanos⁽⁷⁾. En la actualidad, no hay estudios en los que se determine la prevalencia de osteomalacia en Colombia.

Metabolismo de la vitamina D

Síntesis de 1,25 (OH)₂D₃ a partir de la vitamina D₃

La vitamina D₃ (coleciferol) puede ser sintetizada en la piel a partir de 7-dehidrocolesterol, mediante un desdoblamiento fotoquímico en respuesta a la radiación ultravioleta, o también puede provenir de la dieta: productos lácteos, aceites de pescado (arenque, bacalao) y las yemas de huevo⁽⁸⁻¹⁰⁾. La vitamina D producida a partir del 7-dehidrocolesterol depende de la intensidad de la exposición a la radiación ultravioleta⁽¹¹⁾. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D₂, mientras que la procedente de animales está en forma de vitamina D₃. Estas dos formas tienen una actividad

biológica equivalente y se activan con la misma eficacia, por medio de las hidroxilasas de vitamina D en el ser humano⁽¹²⁾.

Para que la vitamina D pueda ejercer sus efectos fisiológicos debe ser convertida a su forma activa. Desde su absorción en el intestino o su producción en la piel, la vitamina D viaja por el torrente sanguíneo unida a la proteína transportadora de vitamina D (DBP, por sus siglas en inglés: *vitamin D binding protein*), que se encarga de llevarla al hígado y al riñón.

En el hígado, la vitamina D₃ sufre una 25-hidroxilación por enzimas semejantes a las del citocromo P-450, cuyo producto es la formación de 25-hidroxivitamina D₃ o 25(OH)D₃. Esta enzima (la 25-hidroxilasa) no se encuentra muy bien regulada y, por ende, la 25(OH)D₃ es la principal forma circulante y de depósito de la vitamina D⁽⁶⁾. Luego, la 25(OH)D₃ es llevada por la DBP al riñón, donde es nuevamente hidroxilada por la enzima 25(OH)D-1α-hidroxilasa, que está presente en las células del túbulo contorneado proximal.

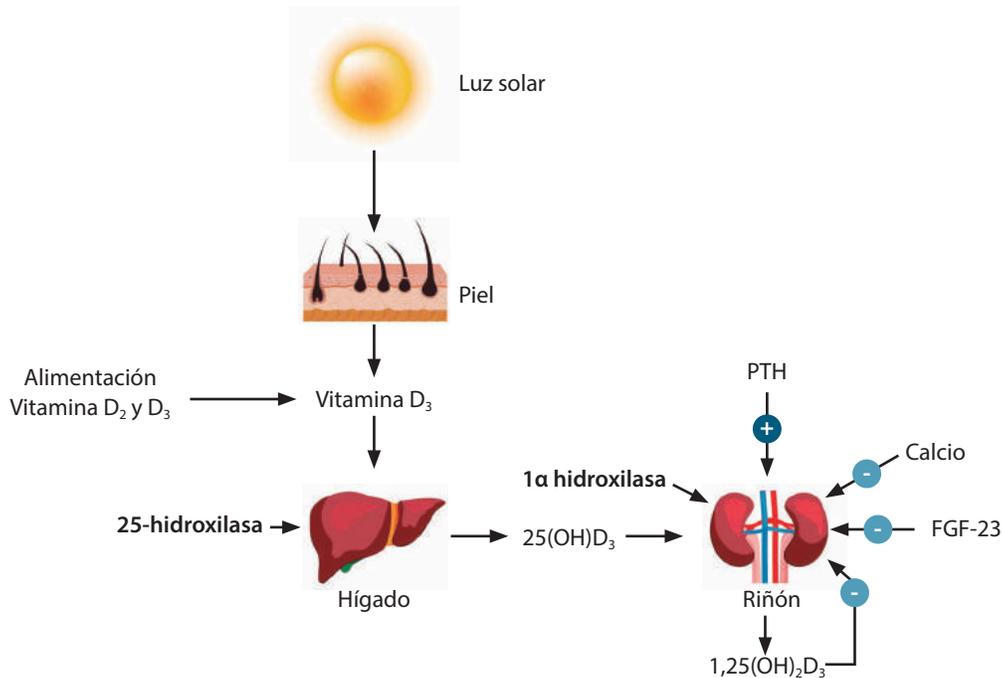
El resultado final es la 1,25-dihidroxivitamina D o 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) hormonalmente activa, que es la responsable de la mayoría de los efectos fisiológicos de la vitamina D. La hormona paratiroidea (PTH) estimula la hidroxilasa renal, en tanto que el calcio (Ca²⁺) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) –que es secretado por los osteocitos y que funciona en el riñón como una hormona fosfatúrica; y en el intestino, inhibiendo la absorción de fosfato– la reprimen. La 1α-hidroxilasa también es inhibida por el producto de la acción de la enzima, la 1,25(OH)₂D₃⁽¹¹⁾.

La principal vía de inactivación de los metabolitos de la vitamina D es un paso de hidroxilación adicional que realiza vitamina D 24-hidroxilasa (CYP24R1), una enzima que se expresa en casi todos los tejidos. La 24-hidroxilasa puede hidroxilar tanto la 25(OH)D₃ como la 1,25(OH)₂D₃. Sin embargo, se ha sugerido que esta última es el principal inductor de la vitamina D 24-hidroxilasa y promueve así su propia inactivación. Finalmente, la 24-hidroxilasa facilita la conversión de la 1,25(OH)₂D₃ a 1,24,25(OH)₃D₃ y luego a ácido calcitroico (metabólicamente inactivo), que es excretado en la bilis^(9,11,12) (**Figura 1**).

Efectos fisiológicos de la 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol

La 1,25(OH)₂D₃ ejerce sus efectos por medio de su unión a un receptor nuclear denominado *receptor de vitamina D* (VDR, por sus siglas en inglés: *vitamin D receptor*), que está presente en el sistema musculoesquelético (osteoblastos, condrocitos y músculo estriado esquelético), gastrointestinal y hepático, endocrino (paratiroideas, células C tiroideas, células β pancreáticas, glándulas suprarrenales e hipófisis), renal (células tubulares, aparato yuxtglomerular y podocitos), entre otros⁽¹³⁾. La 1,25(OH)₂D₃ actúa como un mensajero químico que induce respuestas genómicas y no genómicas al unirse a su receptor⁽¹⁴⁾.

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D.



La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es esencial para la interacción entre los riñones, huesos, glándula paratiroides e intestino, manteniendo los niveles de calcio dentro de unos límites estrechos⁽¹³⁾. Además, conserva las concentraciones séricas de calcio y fosfato, para mantener la mineralización de la matriz ósea previamente no mineralizada⁽¹³⁾.

Fisiopatología de la osteomalacia

Las consecuencias de la deficiencia de vitamina D sobre la salud ósea incluyen: osteomalacia y raquitismo⁽¹⁰⁾, ambas relacionadas con un defecto en la mineralización ósea. En el proceso de remodelado óseo fisiológico en el adulto, durante la fase de formación ósea, los osteoblastos sintetizan colágeno y otras proteínas de la matriz ósea, como constituyentes de una sustancia denominada *osteóide*. En una fase subsiguiente se produce la mineralización de este osteóide con el depósito de calcio y fósforo, para formar los cristales hidroxiapatita del tejido óseo maduro sin la participación directa de los osteoblastos. Los minerales óseos son depositados inicialmente como fosfato cálcico amorfo y, luego, se convierten a la forma cristalina de la hidroxiapatita. El calcio requerido para este proceso es tomado del espacio extracelular y transportado a las vesículas de la matriz⁽⁶⁾.

Para que el proceso de mineralización ósea se lleve a cabo correctamente, el hueso depende directamente de la suficiencia de calcio y fósforo, de la presencia de una matriz de colágeno normal, de la ausencia de inhibidores de la mineralización

(como el pirofosfato) y de una cantidad adecuada de fosfatasa alcalina ósea (una enzima que proviene de la actividad osteoblástica y que es imprescindible para la disponibilidad de fosfato y una correcta mineralización de la matriz; tal efecto lo consigue al hidrolizar el pirofosfato). Los defectos en estos requisitos constituyen la causa de la mayoría de las formas de osteomalacia^(1, 6).

Osteomalacia significa reblandecimiento del hueso. Hasta el 70 % de la mineralización del osteóide depositado por los osteoblastos avanza aproximadamente 1 μm por día; no obstante, en la osteomalacia la mineralización se enlentece o detiene completamente, mientras que los osteoblastos continúan produciendo osteóide, que se acumula en cantidades excesivas. En último término, la acumulación de un osteóide no mineralizado tiene como producto resultante un hueso carente resistencia y calidad⁽¹⁾. La deficiencia de vitamina D prolongada en el tiempo puede conducir a hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia y, finalmente, osteomalacia⁽⁶⁾.

Etiología de la osteomalacia

A pesar de que es una entidad poco frecuente, las posibles causas de osteomalacia son muy numerosas y pueden clasificarse dentro de tres grupos^(6, 8, 15) (Tabla 1).

- Alteraciones en el metabolismo de la vitamina D
- Alteraciones en el metabolismo del fósforo
- Acumulación de inhibidores de la mineralización.

Tabla 1. Causas más frecuentes de osteomalacia

Osteomalacia por alteraciones en el metabolismo de la vitamina D
Malabsorción de la vitamina D
Falta de exposición solar o de aporte exógeno de vitamina D
Síndrome nefrótico
Aumento del catabolismo de la vitamina D
Alteración de la hidroxilación hepática o renal
Osteomalacia hipofosfatémica
Disminución de la reabsorción tubular de fosfatos
✓ Congénitas: raquitismos hipofosfatémicos
✓ Adquiridas
• Osteomalacia tumoral
• Disfunción del túbulo renal (síndrome de Fanconi y acidosis tubular renal)
Inhibidores de la mineralización
Acidosis crónica
Intoxicación por aluminio
Flúor
Etidronato
Ingesta de calcio deficiente (niños)
Osteomalacia axial
Fibrogénesis imperfecta

Tomada y modificada de la referencia 6.

Alteraciones en el metabolismo de la vitamina D

La deficiencia de vitamina D es la causa más frecuente de osteomalacia. Los trastornos del aparato digestivo, hepáticos o pancreáticos pueden ser el origen de los problemas de la vitamina D. La gastrectomía y la cirugía para el tratamiento de la obesidad son algunas de estas causas. En las enfermedades que cursan con malabsorción, como enteropatías inflamatorias, enfermedad celíaca o pancreatitis crónica, el problema no suele ser tanto por el déficit de absorción de la vitamina D de la dieta, sino por la interrupción de la circulación enterohepática de metabolitos de la vitamina D. En ese sentido, también juegan un papel importante la hepatopatía o la nefropatía, que se caracterizan por defectos en la 25-hidroxilación o en la 1 α -hidroxilación, respectivamente, así como síndromes nefróticos en los cuales la pérdida de vitamina D ligada a proteínas es considerable⁽⁶⁾.

Además, existen dos trastornos hereditarios que se acompañan de un pseudodéficit de vitamina D, los denominados *raquitismos vitamino-D-dependientes (VDDR) tipo I y II*. El VDDR-I se debe a una ausencia de la 1 α -hidroxilasa renal por mutación del gen que la codifica, mientras que el VDDR-II es una alteración genética del receptor de la vitamina D⁽⁶⁾.

Alteraciones en el metabolismo del fósforo

En este grupo de osteomalacias se incluyen una serie de trastornos en los que hay una pérdida anormal de fosfato por el riñón e hipofosfatemia. En la homeostasis humoral del fosfato participan el calcitriol y la PTH, así como el FGF-23; y pueden clasificarse como hereditarias o adquiridas⁽⁶⁾.

Causas hereditarias

- **Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X:** es el más común y supone 80 % de los casos. Se debe a una mutación en el gen *phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome* (PHEX, por sus siglas en inglés). Se da por diversos mecanismos, entre ellos la elevación del FGF-23, que causa un incremento de la fosfatemia y, como consecuencia, hipofosfatemia.
- **Raquitismo hipofosfatémico autosómico:** está relacionado con mutaciones del gen que codifica el FGF-23 situado en el cromosoma 12, que da como resultado un FGF-23 más resistente a la degradación por proteinasas.
- **Raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia:** es muy raro. El trastorno genético responsable está probablemente relacionado con defectos en las proteínas implicadas en la reabsorción tubular renal del fósforo. Puesto que cursa con un aumento de los niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃, se manifiesta con hipercalcemia⁽⁶⁾.

Causas adquiridas

- **Osteomalacia tumoral:** está asociada con tumores benignos de tamaño pequeño y de origen mesenquimatoso, difíciles de localizar. Aunque también se ha descrito que se asocia con carcinoma de mama, próstata y pulmón. El tumor produce FGF-23, por lo que se disminuye la reabsorción tubular de fosfatos y la hidroxilación renal de la vitamina D⁽⁶⁾.
- **Disfunción del túbulo renal:** se da por el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal, que puede ser multicausal⁽⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

El hueso poco mineralizado tiene menor resistencia, es más maleable y está predispuesto a las fracturas. Con frecuencia esta situación es asintomática; sin embargo, los pacientes pueden tener manifestaciones relacionadas con la debilidad ósea y las alteraciones del metabolismo fosfocálcico⁽¹⁶⁾. En su forma clásica, la osteomalacia se caracteriza por tener múltiples signos y síntomas que pueden denominarse colectivamente *síndrome osteomaláxico*. Algunos síntomas son vagos e inespecíficos; no obstante, hay otros síntomas que son altamente específicos y, a menudo, diagnósticos; es necesario un alto grado de sospecha en el contexto clínico adecuado, especialmente en las etapas iniciales^(6, 17).

El dolor en la osteomalacia es sordo y poco localizado, pero se siente claramente en los huesos. El dolor óseo suele ser persistente y empeora por el peso o la contracción de los músculos durante la locomoción⁽¹⁶⁾. Rara vez se alivia completamente con el descanso, suele ser simétrico y difuso, que comienza en la parte inferior de la espalda, luego se extiende a la cintura pélvica, las caderas y la parte superior de los muslos y las costillas. La compresión lateral de las costillas o de la cintura pélvica, y la compresión del esternón son maniobras clínicas útiles para provocar dolor en casos leves a moderados^(6,17).

La debilidad muscular puede variar desde una anomalía sutil detectable solo con un examen físico cuidadoso, hasta una discapacidad grave que puede llegar a provocar una parálisis completa. Los síntomas específicos incluyen dificultad para levantarse de una silla, subir o bajar escaleras, y el modo de caminar característico causado por la incapacidad para levantar la pierna del suelo, debido a la debilidad del cuádriceps. La marcha anormal puede ser el resultado de dolor o debilidad⁽⁶⁾.

En pacientes con formas genéticas de osteomalacia, se pueden observar deformidades residuales de raquitismo con estatura baja asociada. Las deformidades relacionadas con el ablandamiento del esqueleto adulto incluyen cifosis, *genu varo*, *genu valgo*, *pectus carinatum*, *protrusio acetabuli* y pelvis trirradiada con un arco pubiano estrecho (Figura 2), que son poco comunes en la práctica contemporánea^(1,6,18-21).

Cuando existe hipocalcemia, pueden aparecer manifestaciones de tetania como parestesias, contracturas tónicas, convulsiones y signos de Chvostek y Trousseau. En las formas graves, pueden desarrollarse deformidades en el tórax (tórax en campana) y esternón (esternón en quilla)^(16,22).

Los múltiples cambios óseos que se presentan en esta patología se pueden detectar en los estudios radiográficos y básicamente son el resultado de un incremento en la secreción de PTH o de una alteración en la mineralización de la matriz ósea. El hiperparatiroidismo secundario, una consecuencia inevitable del agotamiento de la vitamina D, conduce al adelgazamiento del hueso cortical. El aumento de la porosidad cortical se manifiesta como estrías corticales en los metacarpianos y las falanges. La manifestación radiográfica más común es la osteopenia. Se pueden ver cambios en la forma del hueso, como el *protrusio acetabuli* (Figura 2E), aunque son poco frecuentes en la actualidad.

Otro hallazgo muy característico de la osteomalacia, aunque igualmente infrecuente, son las fracturas por estrés (zona de Looser); estas son fisuras incompletas sin desplazamiento, que aparecen como resultado de traumas repetitivos. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son las costillas, pubis, escápula, cara inferior del cuello femoral, cara medial del fémur proximal y los metatarsianos⁽¹⁶⁾.

Figura 2. Signos clínicos de la osteomalacia. A. Cifosis, *pectus carinatum*. B y C. *Genu varum*. D. *Genu valgum*. E. *Protrusio acetabuli*. Tomadas de las referencias 18, 19, 20 y 21.



Diagnóstico

El diagnóstico se debe sospechar en los casos de dolor óseo en pacientes de alto riesgo. La densitometría ósea no se requiere para hacer el diagnóstico, dado que los hallazgos en estos casos son indistinguibles de los de la osteoporosis. El diagnóstico se basa en la combinación de los síntomas, signos clínicos y los hallazgos de laboratorios: calcio, fósforo, albúmina, 25(OH) vitamina D y hormona paratiroidea intacta; pocas veces se cuenta con la confirmación histológica de la enfermedad.

Estudios de laboratorio

Las anomalías en las pruebas de laboratorio dependen directamente de la causa de la osteomalacia; las principales (evidenciadas en los casos de deficiencia de vitamina D) son⁽¹⁶⁾:

- Niveles de 25(OH) vitamina D <10 -15 ng/mL (100 %)
- Hormona paratiroidea elevada (100 %)
- Fosfatasa alcalina elevada (95 %-100 %)
- Calcio urinario bajo (87 %)
- Hipocalcemia e hipofosfatemia (25 %-38 %).

Al ser el déficit de vitamina D la principal causa de osteomalacia, se debe tener en cuenta que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D son el mejor indicador para conocer el estado general de la vitamina D, porque su medición refleja la vitamina D total⁽¹²⁾.

Estudios radiográficos

Están indicados en casos de dolor severo.

Biopsia ósea

Está indicada cuando el diagnóstico es dudoso; no está ampliamente disponible en nuestro medio.

Tratamiento

Se debe identificar la etiología. El tratamiento del déficit de vitamina D se basa en la observación de que 800 UI de esta vitamina con complementos de calcio disminuyen el riesgo de fracturas de la cadera en ancianos; por lo tanto, se considera que esta dosis constituirá el consumo diario adecuado para evitar la deficiencia en los adultos. En individuos que tienen disminución de la 1 α -hidroxilación, el tratamiento indicado incluye los metabolitos activos, como son 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol 0,25 a 0,5 μ g/día) y 1,25-dihidroxivitamina D₂ (2,5 a 5 μ g/día).

Si la vía necesaria para la activación de la vitamina se encuentra intacta, se puede tratar la deficiencia profunda (valores <10 ng/mL) con la repleción farmacológica; en la etapa inicial 50 000 UI por semana, por tres a 12 semanas, seguida de dosis de sostenimiento de 800 UI/día⁽²³⁾. Pueden ser necesarias dosis farmacológicas para el tratamiento de sostenimiento en pacientes que reciben medicamentos que aceleran

el metabolismo del 1,25(OH)₂D₃ o producen resistencia. En casos especiales, como la cirugía bariátrica o en síndromes de malabsorción, se pueden requerir hasta 200 000 UI semanales. La suplementación de calcio incluye la administración de 1,5 a 2,0 g de calcio elemental al día⁽²³⁾.

Para hacer una vigilancia seriada y determinar la resolución de la deficiencia vitamínica, los métodos más eficaces incluyen las mediciones del calcio en suero y orina. En individuos en quienes se produjo la reposición de la vitamina y reciben complementos adecuados de calcio, la excreción de calcio en orina de 24 horas debe estar en 100 a 250-300 mg/24 horas. Se debe tener en cuenta que las concentraciones menores sugieren falta de adherencia al régimen terapéutico o una menor absorción de los suplementos de calcio o vitamina D. Las concentraciones mayores de 250 mg/24 horas predisponen a nefrolitiasis, por lo que es necesario disminuir las dosis de la vitamina, del calcio o ambos^(12, 23). El tratamiento se mantendrá hasta la resolución de la osteomalacia. La elevación de la calciuria y de la densidad mineral ósea indican que se ha resuelto el trastorno metabólico óseo, lo que se puede tardar muchos meses⁽⁶⁾.

La corrección de la hipofosfatemia debe estar guiada por la presencia de signos o síntomas, y el estado clínico general del paciente. También hay que tener en cuenta la presencia de insuficiencia renal, la administración concomitante de glucosa intravenosa y la posibilidad de empeorar la hipocalcemia coexistente. Hay pocos datos de estudios clínicos para calcular la dosis apropiada y la velocidad de administración de fosfato. En pacientes con niveles de fósforo <2,5 mg/dL, sin insuficiencia renal grave (etapas 1, 2 y 3) o hipocalcemia, la administración de 2 a 8 mmol/h de fósforo elemental intravenoso durante 4 a 8 horas corrige frecuentemente la hipofosfatemia sin provocar hipofosfatemia ni hipocalcemia⁽²⁴⁾.

Es fundamental el seguimiento del calcio y del fosfato séricos cada 6 a 12 horas. La hipofosfatemia menos grave (valores mayores a 2,5 mg/dL) se debe tratar con suplementos orales de fosfato si es posible, por lo general, en una dosis de 1 a 2 g/día (de fosfato elemental) de fosfato potásico o sódico neutro repartida tres o cuatro veces al día. Sin embargo, en muchos pacientes la administración oral de fosfato está limitada por náuseas o diarrea⁽²⁴⁾.

El KRN23 (burosumab) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G (IgG) 1 humano recombinante, que se une al FGF23 y bloquea su actividad. Tiene el potencial de mejorar los resultados bioquímicos y esqueléticos en adultos y niños con hipofosfatemia ligada al cromosoma X, la cual se caracteriza por tener altos niveles del FGF23 debido a una mutación del gen PHEX⁽²⁵⁻²⁸⁾. En un estudio fase I, realizado en pacientes asiáticos, se demostró que el burosumab aumenta los niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃, al neutralizar el efecto del FGF23 y mejora la hipofosfatemia. No hubo alteración de los niveles de calcio y paratohormona, no hubo efectos adversos signifi-

cativos y se demostró, además, que no hay variaciones de su efectividad en las diferentes razas⁽²⁹⁾.

Otro estudio realizado en pacientes americanos encontró que esta molécula mejora la capacidad funcional de estos pacientes, reduce síntomas como el dolor y la rigidez osteomuscular, y favorece la regeneración ósea en fracturas. Además, demostró un buen perfil de tolerabilidad en pacientes adultos y pediátricos; y los efectos adversos reportados eran leves a moderados (cefalea, reacciones locales en el sitio inyectado, náuseas, vómito, fiebre, mialgias, dolor dental, abscesos dentales y vértigo). En cuanto a los efectos adversos graves, se encontró hiperfosfatemia en el 7 % de los adultos estudiados, reacciones de hipersensibilidad tanto en niños como en adultos, empeoramiento de cuadros de síndrome de piernas inquietas preexistentes y aún sigue en estudio si la estenosis espinal puede empeorar con el uso de burosumab⁽³⁰⁾.

El tratamiento de la osteomalacia en el embarazo se basa en los reportes de casos, en los que las mujeres embarazadas con osteomalacia (diagnosticada en el momento del parto) fueron tratadas exitosamente con altas dosis de vitamina D (600 000 UI por vía intramuscular como dosis única después del parto) y suplementos de calcio (hasta 1,5 g por día). Sin embargo, la administración durante el embarazo de una dosis tan alta de vitamina D no se ha estudiado adecuadamente⁽³¹⁾.

En series de casos de la década de 1960, las mujeres embarazadas con osteomalacia fueron tratadas de manera segura con calcio y 3000 a 6000 UI de vitamina D al día. Otros estudios evalúan la administración de esta vitamina en mujeres embarazadas con deficiencia de esta, algunas de las cuales tenían elevaciones en la PTH en suero, pero ninguna tenía deficiencia de vitamina D de suficiente gravedad y duración como para causar osteomalacia. En estos ensayos, la administración de suplementos de vitamina D a las 12 a 27 semanas de gestación con 400, 800, 2000 o 4000 UI diarias de D₃ o 200 000 UI como dosis oral única fue segura y logró aumentar las concentraciones séricas de vitamina D⁽³¹⁾.

Las mujeres que son diagnosticadas con osteomalacia durante el embarazo deben recibir calcio adecuado (apro-

ximadamente 1000 a 1500 mg diarios) y vitamina D. Típicamente, comienzan con 2000 a 4000 UI al día. Se debe hacer seguimiento midiendo la 25-hidroxivitamina D (25[OH] D) en suero, el calcio y la excreción urinaria de este después de un mes y tres meses; luego, con menos frecuencia (cada 6 a 12 meses), hasta que la excreción urinaria de calcio de 24 horas sea normal. Si con la dosis inicial la 25(OH) D sérica no mejora después de tres a cuatro meses de tratamiento, la dosis de vitamina D puede aumentar de 1000 a 2000 UI por día. La dosis de vitamina D se debe disminuir, según sea necesario, para prevenir la hipercalcemia o la hipercalcemia⁽³¹⁾.

El raquitismo hipofosfatémico hereditario se trata con una combinación de suplementos de fosfato y calcitriol. La osteomalacia inducida por un tumor se trata de manera similar, hasta que sea posible el tratamiento del tumor causante; o, indefinidamente, si esto no es posible. La osteomalacia por acidosis tubular renal se trata inicialmente con 5000 a 10 000 UI por día de vitamina D y la acidosis se corrige con citrato de sodio y/o potasio. La hipofosfatemia es un trastorno raro del metabolismo con pocas opciones de tratamiento, se ha venido utilizando la terapia de reemplazo enzimático asfotasa alfa (Strensiq®).

Conclusiones

La osteomalacia se caracteriza por una alteración en la mineralización de la matriz orgánica ósea en sitios de recambio, la causa más frecuente es la deficiencia de vitamina D₃. Cursa con dolor y sensibilidad en los huesos, con la consecuente debilidad muscular y dificultad para caminar. Una sospecha clínica temprana en individuos con factores de riesgo, así como el diagnóstico y tratamiento oportuno permitirán impactar de forma positiva en la calidad de vida del paciente.

Conflictos de interés

Los autores declaran no hacer parte de actividades financieras relacionadas con otras empresas, ni estar involucrados en alguna situación que haga que la capacidad de juzgar sobre un asunto esté influenciada por algún interés.

Referencias

- Weinstein R. Osteomalacia y raquitismo. En: Elsevier, editor: Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil: tratado de medicina interna. 2017. p. 1645-1649.
- Sud K, Parashar A, Chauhan V. Clinical Syndromes of Vitamin D and Phosphate Dysregulation. En: Williams R. Williams textbook of endocrinology. 13th edition. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg H, editores. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 373-388.
- MeSH Browser [Internet]. [citado 7 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>
- Mazanec DJ, Khalaf T, Orr R. Metabolic bone disease. En: Benzel EC, Steinmetz MP. Benzel's spine surgery: techniques, complication avoidance, and management. 2017. p. 893-903.
- Sundaram M, Schils J. Hyperparathyroidism, renal osteodystrophy, osteomalacia and rickets. En: Pope TL, Bloem HL, Beltran J, Morrison WB, Wilson DJ. Musculoskeletal imaging [Internet]. 2015 [citado 7 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20100686676>. p. 889-889.
- Moreno AQ, González MDS, Calleja CH, Morales CM, Pino-Montes J del. Osteomalacia. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2016;12(16):909-14.
- Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutr Res. 2011;31(1):48-54.
- Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. Endocrinol Nutr. 2005;52(5):215-23.
- Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. 19.ª ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015 [citado 5 de mayo de 2018]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1120816741
- Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence, Consequences, and Correction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):287-301.

11. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243-53.
12. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364(3):248-54.
13. Espinosa NAZ, Velásquez JMA, González VB, Blanco KEJ, Maya GC. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab.* 2011;17(05-06):211-46.
14. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol.* abril de 2018;149(4):305-12.
15. Manzano G, Vega MEA de la, Calleja CH, Morales CM, Montes J del P. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2018;12(60):3542-6.
16. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* junio de 2010;39(2):321-31, table of contents.
17. Walker J. Pathogenesis, diagnosis and management of osteomalacia. *Nurs Older People.* 2014;26(6):32-7.
18. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53-77.
19. Rader CP, Corsten N, Rolf O. Osteomalacia and vitamin D deficiency. *Orthopade.* 2015;44(9):695-702.
20. Sahebari M, Sigari SY, Heidari H, Biglarian O. Osteomalacia can still be a point of attention to celiac disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011;8(3):14-5.
21. Vaishya R. Bilateral protrusio acetabuli of the hip. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. pii: bcr2013201784.
22. Riancho J. Osteomalacia y raquitismo. *REEMO.* 2004;13(4):77-9.
23. Potts JT, Jüppner H. Trastornos de las glándulas paratiroides y la homeostasis de calcio. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson LJ, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editores. *Harrison Principio de Medicina Interna* (19.ª edición). New York: Mc Graw Hill; 2015. p. 2466-88.
24. Bringhurst RF, Demay MB, Kronenberg HM. Hormonas y trastornos del metabolismo mineral. En: Elsevier, editor. *Williams. Tratado de endocrinología* (13.ª edición). Barcelona: Elsevier; 2017. p. 1254-322.
25. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2565-73.
26. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-93.
27. Lamb YN. Burosumab: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(6):707-14.
28. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(3):271-84.
29. Cheong HI, Yoo H-W, Adachi M, Tanaka H, Fujiwara I, Hasegawa Y, et al. First-in-Asian Phase I Study of the Anti-Fibroblast Growth Factor 23 Monoclonal Antibody, Burosumab: Safety and Pharmacodynamics in Adults With X-linked Hypophosphatemia. *JBM Plus.* 2019;3(2):e10074.
30. Lyseng-Williamson KA. Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect Ration Drug Sel Use.* 2018;34(11):497-506.
31. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia [Internet]. Base de datos UptoDate: Peter J Snyder; 2017 [modificado en Abril 2018; citado Mayo 2018]. Disponible en: <https://bit.ly/2roolXT>.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nuevos tratamientos médicos para el cáncer medular de tiroides

New therapies for medullary thyroid carcinoma

Román-González A^{1,2}, Mejía S³, Zapata M^{3,4}.

¹ Médico Internista Endocrinólogo. Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

² Profesor de endocrinología, Sección de Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico Internista Oncólogo Servicio de Oncología, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

⁴ Profesor Oncología, Universidad de Antioquia

Autor de correspondencia: Alejandro Román-González

Correo electrónico: alejoroman@gmail.com

Fecha de recepción: 29/04/2019

Fecha de aceptación: 30/10/2019

Resumen

Los pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado tienen pocas opciones de tratamiento; las únicas terapias aceptadas a la fecha son el vandetanib y el cabozantinib. Sin embargo, al ser inhibidores multiquinasa tienen efectos adversos importantes, que pueden limitar su uso clínico. Con el vandetanib la prolongación del QT puede producir arritmias y requiere un uso cauteloso de medicamentos concomitantes. Con el cabozantinib, aparte de la hipertensión y el síndrome mano-pie, pueden aparecer fistulas y perforación gastrointestinal con riesgo de sangrado.

Las alteraciones genéticas del proto-oncogén RET no solo están implicadas en el cáncer medular de tiroides, sino en otros tipos de cáncer, como el de pulmón. La inhibición específica del RET con los medicamentos LOXO-292 y BLU-677 es segura y no afecta otras tirosina quinasa. Por ende, su uso clínico parece ser prometedor, dado que tienen una buena respuesta clínica; además, tienen efectos adversos menos frecuentes y graves que los inhibidores de tirosina quinasa actuales.

Palabras clave: cáncer medular de tiroides, proteínas proto-oncogénicas c-ret, LOXO-292, BLU-667, cabozantinib, vandetanib.

Abstract

Patients with advanced medullary thyroid carcinoma have limited options. Current approved therapies for this cancer are vandetanib and cabozantinib. However, the non-specific inhibition produces side effects limiting its use in clinical practice. For example, vandetanib may prolongate QT and in rare cases trigger ventricular arrhythmias. Cabozantinib may be associated with hypertension, hand-and-foot syndrome, fistula and gastrointestinal perforation with bleeding.

RET alterations are associated with medullary thyroid carcinoma as well as other types of cancer such as lung cancer. Specific inhibition of this tyrosine kinase by LOXO-292 y BLU-677 is safe and limited only to RET, without inhibition of other tyrosine kinases. Therefore, its clinical use is promising given its excellent clinical responses and infrequent side effects compared to available tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, c-ret proto-oncogene proteins, LOXO-292, BLU-667, cabozantinib, vandetanib.

Introducción

El cáncer medular de tiroides (CMT)⁽¹⁾ es un tumor neuroendocrino que se deriva de las células parafoliculares o células C de la tiroides, las cuales se encargan de la producción de calcitonina⁽²⁾; y corresponde al 1 %-2 % de las neoplasias tiroideas⁽³⁾. Sin embargo, en nuestro medio son pocos los datos conocidos de esta enfermedad, dado que la totalidad de los estudios son dedicados a la epidemiología del cáncer de tiroides.

Por ejemplo, en Manizales se hizo un seguimiento a 544 pacientes con cáncer de tiroides, de los cuales 1,3 % (n = 7) correspondían a CMT. La mayoría de los casos fueron esporádicos; se presentaron dos casos de cáncer medular familiar y uno de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN 2B). La supervivencia a 5 años fue de 70 %⁽⁴⁾. En Popayán se analizaron pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides entre 2004 y 2013. De los 205 pacientes, solo 2 de ellos (0.975 %) correspondían a CMT, ambas mujeres⁽⁵⁾.

En Bogotá se estudiaron 501 pacientes con cáncer de tiroides entre 1997 y 2012, de los cuales solo 13 (2,6 %) presentaban CMT⁽⁶⁾. En Bucaramanga entre 2001 y 2013 se encontraron 268 pacientes con cáncer de tiroides, de los cuales 5 tenían CMT⁽⁷⁾. El estudio multicéntrico más grande en Colombia evaluó 1096 pacientes con cáncer de tiroides, en el cual se encontraron 19 casos de CMT (1,7 %)⁽⁸⁾.

La mayoría del CMT es esporádico; es decir, no tiene una mutación por línea germinal. Sin embargo, hasta el 25 % de los pacientes pueden tener como causa del CMT una neoplasia endocrina múltiple tipo 2 por mutaciones en el proto-oncogén RET⁽⁹⁾. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad se benefician del manejo quirúrgico; y cuando el tumor es localizado, existe una oportunidad de lograr la curación del paciente. No obstante, la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios tardíos o con enfermedad avanzada e irrecusable. En estos casos, el uso de inhibidores de tirosina quinasa puede tener utilidad clínica⁽¹⁰⁾, dado que la mayoría de estos tienen una inhibición no específica; pero los efectos adversos pueden limitar estas terapias.

Adicionalmente, los pacientes pueden progresar a las terapias establecidas. Es por ello por lo que se necesitan medicamentos más seguros y potentes en cáncer medular de tiroides. Enfocarse en el RET, como un blanco de tratamiento, emerge como una opción terapéutica prometedora, teóricamente con diferente perfil de seguridad. En esta revisión se presenta la evidencia en construcción de los inhibidores de RET LOXO-292 y BLU-667 para cáncer medular de tiroides.

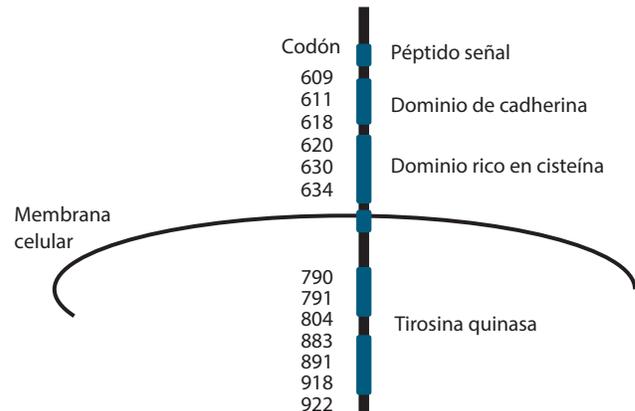
Proto-oncogén RET

RET, del inglés *re-arranged during transfection*, es un proto-oncogén que codifica una proteína tirosina quinasa⁽¹¹⁾. Está localizado en el cromosoma 10q11.2 y está involucrado directamente en la patogénesis del carcinoma medular de tiroides⁽¹¹⁾. Casi todos los pacientes con CMT hereditario (neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B) y 50 %-60 % de los casos esporádicos presentan mutaciones somáticas en el RET. Este gen fue descubierto por Takahashi en 1985⁽¹²⁾ y está expresado en células derivadas de la cresta neural. En la **Figura 1** se presenta un esquema representativo de este gen.

Las mutaciones en el proto-oncogén RET producen una activación constitutiva de la función quinasa de este receptor; por consiguiente, las vías de señalización de este receptor se mantienen activas y generan una proliferación de las células C parafoliculares de la tiroides. La proteína RET tiene un dominio de unión al ligando extracelular, que está compuesto de una región tipo cadherina y un dominio altamente conservado rico en cisteína. La región intracelular está compuesta por dos dominios tirosina quinasa. La unión del ligando hace que el dominio rico en cisteína facilite la dimerización del receptor y produzca autofosforilación y activación de la tirosina quinasa y de las vías de

señalización, que incluyen RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT y JAK/STAT. El RET produce neoplasias por dos mecanismos principales: por mutaciones o por fusiones en RET⁽¹³⁾.

Figura 1. Esquema representativo del proto-oncogén RET.



Las mutaciones germinales en este proto-oncogén producen el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A) y la neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN 2B). El MEN 2A incluye CMT, hiperparatiroidismo y feocromocitoma. Se divide en: MEN 2A clásico, MEN 2A con liquen amiloidosis cutáneo, MEN 2A con enfermedad de Hirschsprung y CMT familiar.

Las manifestaciones clínicas dependen de los órganos comprometidos y esto, a su vez, es dependiente de la mutación específica. La penetrancia del CMT es del 100 %, pero es variable en las otras manifestaciones. En términos generales, la penetrancia de feocromocitoma es del 50 % y del hiperparatiroidismo es del 20 %. Los porcentajes pueden variar según la mutación que tenga el paciente y la edad de seguimiento. A mayor seguimiento, mayor probabilidad de que se presente una manifestación clínica. En la **Tabla 1** se presentan las diferentes manifestaciones de acuerdo con el tipo de mutación.

El MEN 2B se asocia con CMT, feocromocitoma, ausencia de hiperparatiroidismo y un fenotipo característico con hábito marfanoides⁽¹⁴⁾. Es una enfermedad autosómica dominante y el CMT de este es más agresivo en comparación con el CMT del MEN 2A. Los tumores se presentan en edad temprana y usualmente la cirugía no es curativa. Otras manifestaciones del MEN 2B son neuromas en mucosas, en particular en la lengua y los labios, ganglioneuromas, deformidades esqueléticas (lordosis y cifoescoliosis), constipación y megacolon.

Los pacientes con CMT aparentemente esporádico tienen mutaciones en el RET por línea germinal hasta el 7 % de los casos y de forma somática en el 50 %-60 %⁽¹⁵⁾. El RET está implicado en la patogénesis de varios tipos de cáncer, como el papilar de tiroides, el carcinoma no microcítico de pulmón y el cáncer medular de tiroides⁽¹⁶⁾. Otros tipos de cáncer asociados con alteraciones en el RET, en particular fusiones del RET, son el cán-

cer de colon, mama, ovarios, carcinomas de glándulas salivales, leucemia mieloide crónica y tumores miofibroblásticos inflamatorios^(11, 13, 17-20). También se han descrito fusiones en el RET en baja frecuencia en cáncer de páncreas y tumores de Spitz⁽²¹⁾.

Tratamiento estándar del cáncer medular de tiroides

Los pacientes con CMT son diagnosticados mediante una biopsia de un nódulo tiroideo o en la patología final luego de una tiroidectomía. El tratamiento de esta enfermedad es mediante cirugía con tiroidectomía total⁽¹⁵⁾. La evaluación de un paciente con sospecha o con diagnóstico confirmado incluye una ecografía de tiroides con mapeo ganglionar, medición de calcitonina, antígeno carcinoembrionario (ACE), prueba

genética para descartar mutaciones germinales en el RET y siempre se debe descartar feocromocitoma antes de la cirugía, idealmente mediante la medición de metanefrinas fraccionadas en plasma^(15, 22).

También se debe evaluar la presencia de hiperparatiroidismo mediante la medición del calcio y la parathormona. En algunos casos, se puede omitir la evaluación del feocromocitoma e hiperparatiroidismo si el paciente no tiene mutaciones en el RET. Si el paciente tiene elevación preoperatoria marcada de calcitonina (>500 pg/mL) se debe incluir una tomografía contrastada de cuello y tórax, resonancia de hígado y de esqueleto axial. Contrario a lo que ocurre con el carcinoma diferenciado de tiroides (papilar y folicular), las células del CMT no captan el yodo y, por consiguiente, esta terapia no tiene efectividad en esta enfermedad.

Tabla 1. Correlación entre las mutaciones y el fenotipo en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple

Exón	Codón/mutaciones	CMT F	MEN 2A	HSCR	CLA	HPT	MEN 2B
5	G321R	+	-	-	-	-	-
8	G533C	+	-	-	-	-	-
10	R600Q	+	+	+		+	
	K603E	+	+	+		+	
	Y606C	+	+	+		+	
	C609F/R/G/S/Y/W	+	+	+		+	
	C611R/G/F/S/W/Y	+					
	C618R/G/F/S/Y	+					
	C620R/G/F/S/W/Y	+					
11	C630R/F/S/Y	+	+		+	+	
	C634R/G/F/S/W/Y	+	+			+	
	S649L	+	+				
	K666E	+					
13	E768D	+	+				
	Q781R	+					
	L790F	+					
	Y791F	+					
	N777S	+					
14	V804L/M	+	+		+	+	
15	A883F	+	+			+	+
	S891A	+					
16	R912P	+					+
	M918T	+					

CMTF: carcinoma medular de tiroides familiar; MEN 2A: neoplasia endocrina múltiple tipo 2A; MEN 2B: neoplasia endocrina múltiple tipo 2B; HSCR: enfermedad de Hirschsprung; CLA: liquen amiloidosis cutáneo; HPT: hiperparatiroidismo primario.
Fuente: Elaboración propia

Una vez la enfermedad está avanzada y se han agotado las alternativas de manejo, como radioterapia, radiocirugía, ablación con radiofrecuencia o embolización de las metástasis, quedan pocas opciones. En estos casos, las agencias regulatorias aprobaron el uso de inhibidores multiquinasa, como el cabozantinib y el vandetanib^(9, 23-29). Estas terapias tienen una toxicidad importante que debe ser manejada apropiadamente; en el tiempo, algunos pacientes progresan a estos tratamientos o tienen contraindicaciones para su uso apropiado.

En nuestro medio y a la fecha de publicación de este artículo no está disponible ninguna de estas terapias; y el vandetanib se debe tramitar ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para autorizar su importación como un medicamento vital no disponible. Parte de la limitación para el uso del vandetanib es la prolongación del QTc, lo que contraindicaría esta terapia. Se espera que en los próximos años tengamos disponible del cabozantinib en Colombia.

Dado que la base molecular de esta enfermedad es la alteración en el RET, la existencia de inhibidores de este gen puede ser una opción más atractiva, con un uso más preciso y teóricamente con menos efectos adversos^(13, 16, 17).

BLU-667

BLU-667 es un inhibidor potente y selectivo del RET⁽¹⁷⁾. La media de concentración inhibitoria máxima (IC50) para la mutación RET M918T es de 0,4 nM. En cambio, respeta VEGFR con un IC50 de 35 nM. Esto indica que es un inhibidor de RET altamente selectivo. En estudios *in vitro*, el BLU-667 ha demostrado una potencia 10 veces mayor que los inhibidores multiquinasa contra variantes del RET. Inhibe el crecimiento en modelos xenogénicos de cáncer de tiroides y de pulmón. En pruebas en humanos, el BLU-667 ha demostrado su capacidad para inhibir la señalización por el RET y además genera respuestas en cáncer de tiroides y en cáncer pulmonar, al parecer, con una toxicidad mínima.

El estudio ARROW fase I presentó sus resultados preliminares en el 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Es el primer estudio en humanos con este medicamento; y su objetivo era probar el concepto de inhibir el RET y establecer la dosis máxima tolerada. En este primer reporte se incluyeron 69 pacientes⁽³⁰⁾. El 94 % de estos tenían enfermedad metastásica y el 74 % habían recibido algún inhibidor multiquinasa previamente. Se incluyeron 37 pacientes con carcinoma medular de tiroides, 5 pacientes con carcinoma papilar de tiroides con fusión en el RET, 23 pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón, 1 paciente con colangiocarcinoma con fusión en el RET y 1 paciente con paraganglioma retroperitoneal y dos tumores sólidos sin mutaciones en el RET.

Además, comprendía una segunda parte de extensión, que incluyó pacientes con cáncer medular de tiroides, cáncer no microcítico de pulmón y otros tumores sólidos. La dosis

usada fue 400 mg vía oral cada día. El 90 % de los pacientes con cáncer de tiroides con alteración en el RET tuvieron una disminución en el tamaño del tumor. Se encontró 1 respuesta completa, 46 % de respuesta parcial y 51 % de enfermedad estable. Esto se asoció con una disminución en la calcitonina y en el ACE.

El medicamento fue bien tolerado. Se presentó neutropenia grado 4 en 3 pacientes (4 %). Los efectos adversos grado 3 fueron anemia (9 %), hipertensión (16 %), leucopenia (4 %), diarrea (7 %), neutropenia (9 %) y fatiga, cefalea y aumento en enzimas hepáticas en 1 % de los casos. A la fecha, los pacientes de las presentaciones orales del estudio llevaban más de 15 meses de tratamiento y el 100 % de estos con respuesta continuaban con el medicamento. Los datos de BLU-667 pueden examinarse en detalle en el sitio web de Blueprint Medicines (<https://www.blueprintmedicines.com/pipeline/investigational-medicines/>)

LOXO 292

LOXO 292 es una molécula pequeña que inhibe el RET de manera competitiva con el trifosfato de adenosina (ATP). Es altamente selectivo y potente; y puede inhibir mutaciones que predicen resistencia a otros inhibidores multiquinasa. Es activo contra modelos de células humanas con alteraciones en el RET, lo mismo que contra modelos de xenotrasplantes (*xenografts*) y modelos ortotópicos derivados de tejidos de pacientes (PDX, por sus siglas en inglés: *patient-derived xenografts*).

El estudio LIBRETO-001 –con datos presentados en Houston (Texas) por la doctora Lori J. Wirth en el MEN 2019: 16th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia A Focus on New Concepts and Treatment of Malignant Manifestations– es un estudio fase 1 de escalamiento de dosis y evaluación de la farmacocinética. En este se reclutaron 82 pacientes y se evaluó una dosis de 20 mg cada día hasta una dosis de 240 mg cada 12 horas.

Este estudio permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebral (n = 8,21 %). De acuerdo con los resultados, todos los pacientes con alteraciones en el RET tuvieron al menos estabilidad de la enfermedad. Un paciente tuvo una respuesta completa. Los 4 pacientes que no respondieron no tenían alteraciones en el RET. No hubo ningún efecto adverso grado 4. Se encontró diarrea grado 3 en el 1 % y cefalea grado 3 en el 1 %, las cuales fueron reversibles al suspender la dosis del tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron diarrea y fatiga.

La respuesta fue relativamente rápida, incluso un paciente tuvo síndrome de lisis tumoral. Muchos de estos pacientes habían recibido previamente inhibidores de tirosina quinasa. En este estudio también se incluyeron 29 pacientes con CMT. La mutación más común fue M918T. El resultado en estos pacientes fue muy interesante, ya que se encontró una respuesta parcial en 59 %, respuesta completa en 2 % y enfermedad es-

table en 15 %. Adicionalmente, la respuesta fue relativamente rápida en los primeros meses, lo cual estuvo asociado con una caída importante en la calcitonina y el ACE.

También se evaluó el cfDNA en 74 pacientes con alteraciones en el RET. En el 31 % no se encontró alteración alguna en el RET circulante (DNA). Luego de 2 semanas se documentó una caída importante en el cfDNA. El estudio incluyó, además, un paciente con cáncer de tiroides anaplásico con una fusión en el RET (CCDC6-RET), quien había sido manejado previamente con tiroidectomía, vaciamiento bilateral de cuello, yodo radioactivo, radiocirugía y docetaxel/doxorubicina. El paciente tenía metástasis en el pulmón y en el sistema nervioso central. Este paciente inició LOXO-292 160 mg cada 12 horas y se evidenció una respuesta parcial en el ciclo 3, con una reducción máxima tumoral del 44,8 %, la cual fue sostenida al cuarto mes. Los datos de LOXO se pueden examinar en detalle en el sitio web de Loxo Oncology (<https://www.loxooncology.com/pipeline/ret-program>).

Conclusiones

Los pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado tienen pocas opciones terapéuticas. A la fecha, las únicas terapias aceptadas son los inhibidores de tirosina quinasa vandetanib y cabozantinib. Sin embargo, al ser inhibidores multiquinasa tienen efectos adversos importantes que pueden limitar su uso clínico. La inhibición específica del RET por los medicamentos LOXO-292 y BLU-677 parece ser prometedora, dado que tienen una buena respuesta clínica y además tienen efectos adversos menos frecuentes y graves que los inhibidores de tirosina quinasa actuales.

Financiación

Parte del trabajo fue financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Rojas L. Cáncer medular de tiroides. En: Builes C, editor. Tratado de Tiroides. Bogotá: Asociación Colombiana De Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; 2014. p. 400-10.
- Hu MI, Ying AK, Jimenez C. Update on medullary thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):423-42.
- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10061):2783-95.
- Chala AI, Franco HI, Aguilar CD, Cardona JP. Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *Rev Colomb Cir*. 2010;25(4):276-89.
- Uricoechea HV, Chaparro JH, Cabrera IM, Delgado VA. Cáncer de Tiroides e Indicaciones de Tiroidectomía. *Medicina (Mex)*. 2015;37(2):109-21.
- Sánchez G, Gutiérrez C, Valenzuela Á, Tovar JR. Carcinoma diferenciado de tiroides. *Rev Colomb Cir*. 2014;29:102-9.
- Castillo JCR, Niño DC, Sánchez EAW, García ME, Camacho PA, Roa JA, et al. Descripción de los hallazgos histopatológicos en la terapia inicial del cáncer de tiroides en un centro de referencia en Bucaramanga, Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;2(1):40-3.
- Wandurraga E, Marín L, Natera A, Gómez C, Niño F, Arenas H, et al. Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas del cáncer de tiroides en Colombia: serie de 1.096 pacientes. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;6(1):5-12.
- Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):64-71.
- Milling RV, Grimm D, Krüger M, Grosse J, Kopp S, Bauer J, et al. Pazopanib, Cabozantinib, and Vandetanib in the Treatment of Progressive Medullary Thyroid Cancer with a Special Focus on the Adverse Effects on Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10).
- Jhiani SM. The RET proto-oncogene in human cancers. *Oncogene*. 2000;19(49):5590-7.
- Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. septiembre de 1985;42(2):581-8.
- Sabari JK, Siau ED, Drilon A. Targeting RET-rearranged lung cancers with multikinase inhibitors. *Oncoscience*. 2017;4(3-4):23-4.
- Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):596-607.
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2015;25(6):567-610.
- Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
- BLU-667 Targets RET-Altered Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(6):OF8.
- LOXO-292 Reins In RET-Driven Tumors. *Cancer Discov*. 2018;8(8):904-5.
- Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(7):836-49.
- Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Morano F, Fuca G, et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(6):1394-401.
- Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Alterations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017;23(8):1988-97.
- Román A, Sierra J, Gutiérrez J, Builes C, Jiménez C. Feocromocitoma-Paraganglioma: revisión de tema. *Medicina y Laboratorio*. 2015;21(5-6):111-30.
- Markowitz JN, Fancher KM. Cabozantinib: A Multitargeted Oral Tyrosine Kinase Inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2018;38(3):357-69.
- Krajewska J, Olczyk T, Jarzab B. Cabozantinib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):69-79.
- Frampton JE. Vandetanib: in medullary thyroid cancer. *Drugs*. 2012;72(10):1423-36.
- Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897-905.
- Thornton K, Kim G, Maher VE, Chattopadhyay S, Tang S, Moon YJ, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012;18(14):3722-30.
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41.
- Commander H, Whiteside G, Perry C. Vandetanib: first global approval. *Drugs*. 2011;71(10):1355-65.
- Hu MI, Taylor M, Wirth L, Zhu V, Doebele R, Lee DH, et al. Clinical activity of BLU-667, a highly selective RET inhibitor, in advanced RET-altered thyroid cancers: updated results from the phase 1 ARROW study. :15. [Internet]. *blueprintmedicines.com*. [citado 1 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2019/01/ATA_BLU667_Oral-Presentation-06Oct2018-Final.pdf



BPM

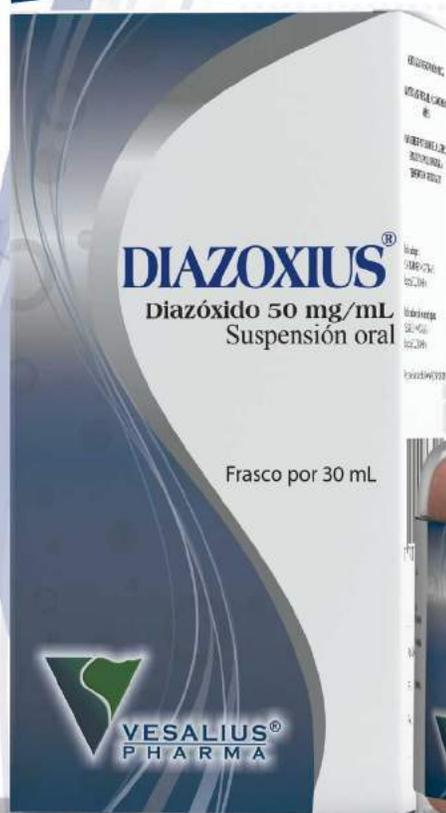
Buenas Prácticas de Manufactura*

**Todos nuestros productos están respaldados con BPM aprobadas por organismos de referencia mundial.*

DIAZOXIUS®

DISPONIBLE PARA ENTREGA OPORTUNA

Registro Sanitario INVIMA 2019M-0019093



GOTERO DE 1 mL CON ESCALAS DE 0,1 mL



NO MÁS TRÁMITES DE IMPORTACIÓN COMO MEDICAMENTO VITAL NO DISPONIBLE



PRIMER REGISTRO SANITARIO DE DIAZÓXIDO EN LATINOAMÉRICA Y SEGUNDA MARCA EN EL MUNDO



PARA HIPOGLICEMIA CAUSADA POR HIPERINSULINISMO



VESALIUS® PHARMA

NUESTRO COMPROMISO

El compromiso más importante de **VESALIUS PHARMA** es con la comunidad médica y con los pacientes que requieren medicamentos para enfermedades huérfanas. **DIAZOXIUS®** 50 mg/mL suspensión oral es el resultado de nuestro esfuerzo en Investigación y Desarrollo, para contribuir con soluciones a las necesidades especialmente de los neonatos y pequeños pacientes.



Escanee el código QR para ver la información de seguridad del producto.

Esta información es de carácter técnico-científico y está dirigida exclusivamente al cuerpo médico.

Referencias

Información para prescribir aprobada por **INVIMA**, vigente en Colombia.

Latinoamérica sin fronteras en medicamentos

Cra. 21 A No. 170-33
PBX: (57) 1 7422288
Cel. 318 717 0158
www.vesaliuspharma.com
Bogotá D.C., Colombia.

Adenoma corticotropo silente: reporte de caso

Silent corticotroph adenoma: case report

Gómez C¹, Taboada L².

¹Médica Internista-Endocrinóloga, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

²Médica Internista, Fellow en Endocrinología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Lucía Beatriz Taboada Barrios

Correo electrónico: lb_taboada@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 10/10/2019

Fecha de aceptación: 22/10/2019

Resumen

Los adenoma corticotropos silentes son tumores hipofisarios de linaje corticotropo, que no se asocian con hallazgos bioquímicos o clínicos de hipercortisolismo. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 35 años con antecedente de macroadenoma de hipófisis no funcional, quien fue diagnosticado en el 2007 y cuenta con una última patología de 2018, que confirma el adenoma corticotropo, más probablemente del subtipo densamente granuloso. El paciente se sometió a cuatro procedimientos quirúrgicos y recibió radioterapia. Hay un resultado positivo para la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en inmunohistoquímica y se evidencia la elevación de esta en plasma; sin embargo, ante la ausencia de signos clínicos o bioquímicos de hipercortisolismo, se considera el diagnóstico de adenoma corticotropo silente. El tumor ha presentado un comportamiento agresivo, es invasor a estructuras vecinas y en la última patología se evidencia una alta proliferación. Se realiza una revisión de las características de esta variante histológica y las opciones terapéuticas disponibles.

Palabras clave: neoplasias hipofisarias, adenoma hipofisario secretor de ACTH, enfermedades de la hipófisis, radioterapia, temozolomida.

Abstract

Silent corticotroph adenomas are pituitary tumors of corticotroph lineage that are not associated with biochemical or clinical findings of hypercortisolism. We present the case of a 35-year-old male patient with a history of a non-functional pituitary macroadenoma initially diagnosed in 2007 and with the

last pathology of 2018 confirming a corticotroph adenoma most likely of the densely granulated subtype. The patient has undergone 4 surgical procedures and received radiotherapy. There is positivity for ACTH in immunohistochemistry and elevation of ACTH in plasma, however, in the absence of clinical or biochemical signs of hypercortisolism, a diagnosis of a silent corticotroph adenoma was considered. The tumor has exhibited an aggressive behavior during follow-up, with invasion to surrounding structures and in the last pathology there is evidence of high proliferation. A review of the characteristics of this histological variant and the available therapeutic options is done.

Keywords: Pituitary neoplasms, ACTH-secreting pituitary adenoma, Pituitary Diseases, radiotherapy, temozolomide.

Introducción

Se denominan *adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales* a aquellos que no se asocian con un síndrome de hipersecreción hormonal y que se manifiestan usualmente por síntomas compresivos o hipopituitarismo(1). Aunque estos tumores pueden ser positivos para hormonas o factores de transcripción en la inmunohistoquímica, no producen los síntomas clínicos esperados(2). Todos los tipos de tumores hormonalmente activos pueden tener su contraparte silente y el estado funcional puede cambiar durante el curso de la enfermedad(3).

Los adenoma corticotropos silentes son tumores hipofisarios de linaje corticotropo, que no se asocian con hallazgos bioquímicos o clínicos de hipercortisolismo(4, 5). Se ha estimado una prevalencia de 3 % del total de los adenomas hipofisarios(4) y hasta de 16 % del total de tumores no funcionales si se realiza una marcación hormonal y de factores de transcripción completa en la inmunohistoquímica(3). Estos tumores se asocian frecuentemente con una invasión de senos cavernosos y altas tasas de recurrencia(5, 6).

Se presenta el caso de un paciente con adenoma corticotropo clínicamente silente, con una marcación para ACTH en inmunohistoquímica y una elevación de esta en plasma, el cual ha presentado un comportamiento agresivo. Se realiza una revisión de las características de esta variante histológica y las opciones terapéuticas disponibles.

Presentación del caso

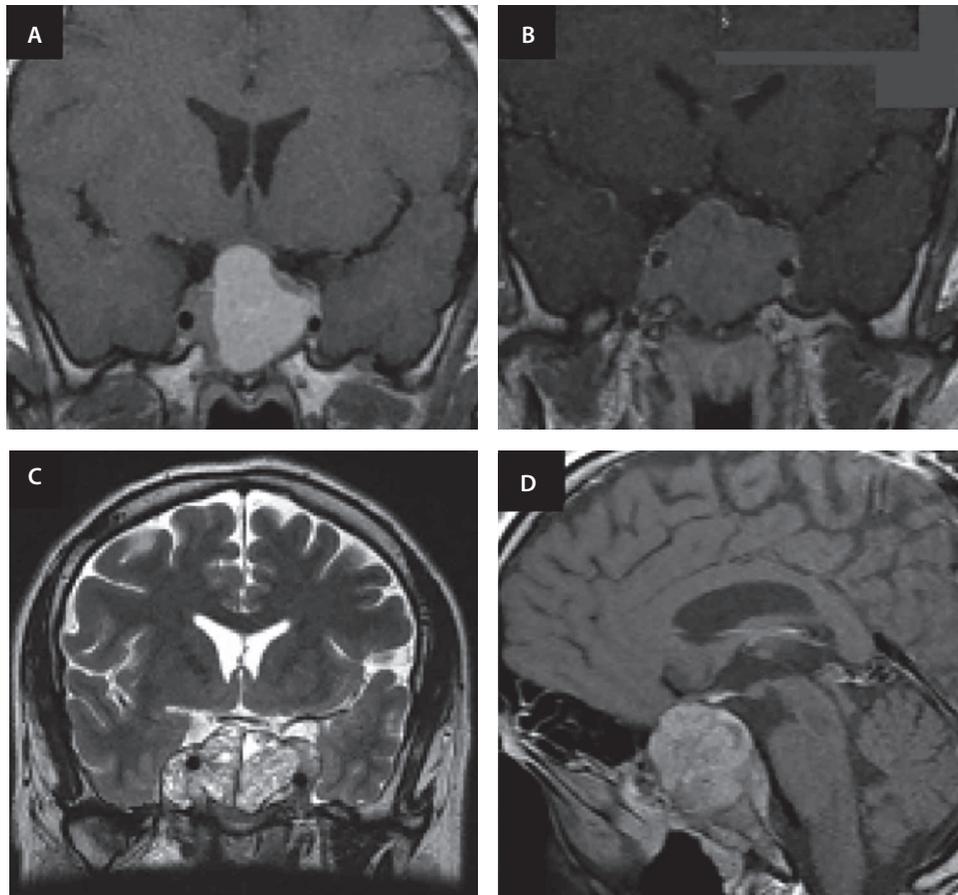
Paciente de sexo masculino de 35 años, quien fue remitido a endocrinología en febrero de 2019 por el área de neurocirugía para una concepto sobre ACTH elevada y estudio de posible hipercortisolismo asociado con un tumor hipofisario. El cuadro clínico inició en 2007, con cefalea persistente y diplopía. Se documentó un macroadenoma hipofisario de 35 mm con componente quístico, compromiso del seno cavernoso derecho y en contacto con el quiasma (**Figura 1A**).

El paciente fue llevado a resección transesfenoidal y la patología fue compatible con un adenoma hipofisario no funcional, con inmunohistoquímica negativa para ACTH, hormona del crecimiento (GH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y prolactina. En 2008 reapareció la cefalea y

se evidenció crecimiento tumoral con compromiso de ambos senos cavernosos (**Figura 1B**). Luego, fue llevado a una segunda resección transesfenoidal, con patología compatible con adenoma cromóforo de hipófisis, inmunohistoquímica con ACTH focalmente reactiva y negativa para el resto de las hormonas (Ki67: 1 %). Hasta este momento no se documenta hiperproducción hormonal y no tiene requerimiento de terapia de suplencia hormonal.

En 2011 se documentó nuevo crecimiento tumoral, con ocupación de la cisterna supraselar, infiltración del tallo hipofisario y del hipotálamo, compresión del quiasma, infiltración de los senos cavernosos y senos esfenoidales que alcanza la nasofaringe y se evidenció ocupación de la cisterna prepontina (**Figuras 1C y 1D**).

Figura 1. A. Resonancia magnética (RM) inicial (2007), corte coronal secuencia T1: macroadenoma hipofisario de 35 mm, componente quístico con alto contenido proteináceo y restos hemáticos en su interior, compromiso del seno cavernoso derecho y efecto compresivo sobre el seno cavernoso izquierdo, contacta con el quiasma y rechaza los nervios ópticos en sentido superior. B. RM (2008), corte coronal secuencia T1 contrastado: masa selar y supraselar lobulada, heterogénea, con un compromiso de ambos senos cavernosos. C y D. RM (2011), corte coronal secuencia T2 y corte sagital secuencia T1 contrastado: macroadenoma hipofisario que ocupa la cisterna supraselar, infiltra el tallo hipofisario y el hipotálamo, comprime el quiasma, infiltra los senos cavernosos, invade los senos esfenoidales e incluso alcanza la nasofaringe y ocupa la cisterna prepontina.



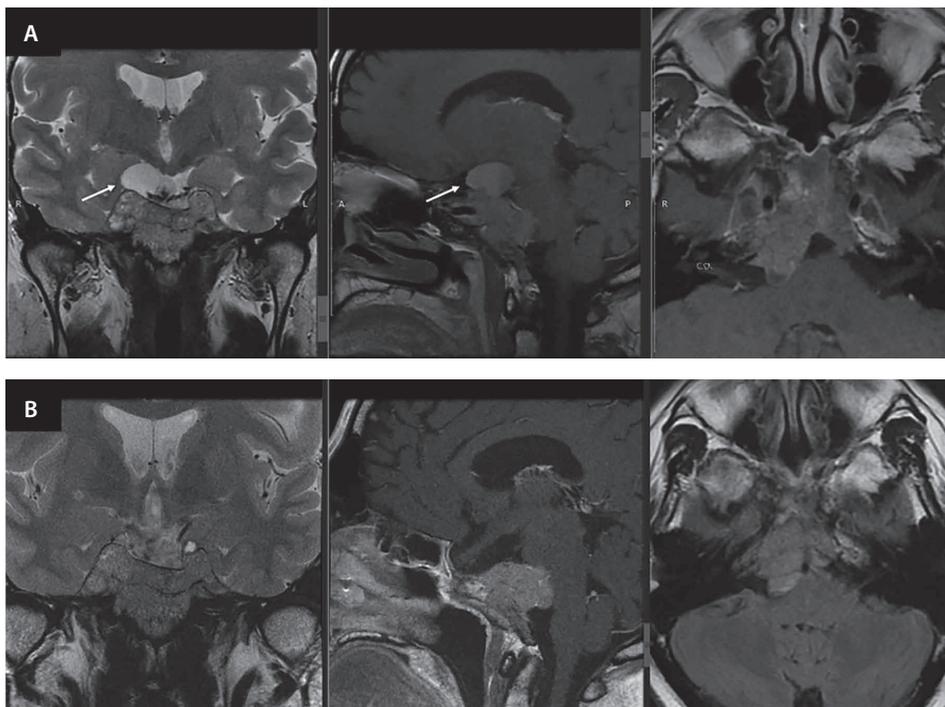
En 2011 el paciente tuvo el siguiente perfil hormonal (sin suplencia): cortisol a. m. de 19,3 $\mu\text{g/dL}$, GH menor de 0,05 ng/mL, prolactina de 13,7 ng/mL, TSH de 0,55 uUI/mL y T4 total de 6,72 $\mu\text{g/dL}$ (4-12,5). Fue llevado a una tercera resección, y la patología mostró adenoma hipofisario con atipia nuclear leve a moderada, necrosis ausente, actividad mitótica: 1 en 10 campos de alto poder, sin datos de inmunohistoquímica. En el período posoperatorio presentó hipopituitarismo con hipocortisolismo, hipotiroidismo e hipogonadismo; en ese momento se inició suplencia hormonal. El perfil hormonal fue el siguiente: cortisol a. m. de 4,2 $\mu\text{g/dL}$ (antes de iniciar la suplencia) y una primera ACTH en 128,7 pg/mL (0-60). En el 2011 recibió radioterapia fraccionada en silla turca (48,6 Gy).

Hasta 2016 la lesión permaneció estable. En 2017 el paciente refirió nuevamente diplopía; y las imágenes evidenciaron un quiste dependiente de la masa con un alto contenido proteico o hemorrágico (nuevo hallazgo), compromiso de los senos cavernosos y un marcado crecimiento hacia el área pos-

terior (cisterna, ángulo pontocerebeloso y efecto compresivo sobre el puente en el lado derecho) (**Figura 2A**).

En 2018 el paciente se sometió a una cuarta cirugía, en la que se le realizó la resección del quiste dependiente de la masa, con lo que mejoró la diplopía (imagen postoperatoria) (**Figura 2B**). El resultado de la patología fue compatible con un tumor neuroendocrino hipofisario - adenoma hipofisario productor (ACTH), de subtipo no definido, con alta actividad proliferativa y recidivante. La inmunohistoquímica evidenció reactividad citoplasmática intensa para la ACTH en un patrón difuso citoplasmático; no hubo reactividad para prolactina, LH, FSH, TSH y GH (Ki67: 6 %); reactividad intensa para la citoqueratina CAM 5,2 tuvo un patrón difuso. Con base en estos hallazgos, se favoreció un subtipo densamente granulado. En 2018, bajo suplencia con prednisolona, tuvo los siguientes paracrínicos: ACTH de 173 pg/mL, cortisol orina 24 h de 113,56 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (quimioluminiscencia [QML]: 4,3-176) y somatomedina C de 117,2 ng/mL (83-241). En el 2019, la ACTH fue de 143,7 pg/mL y 171,3 pg/mL.

Figura 2. A. RM (2017), corte coronal secuencia T2, corte sagital secuencia T1 contrastado, corte axial secuencia T1 contrastado: quiste dependiente de la masa, con alto contenido proteico o hemorrágico (flecha), compromiso de los senos cavernosos; crecimiento marcado hacia el área posterior (cisterna, ángulo pontocerebeloso y efecto compresivo sobre el puente en el lado derecho). B. RM (2018), corte coronal secuencia T2, corte sagital secuencia T1 contrastado, corte axial secuencia FLAIR: Sin evidencia del quiste en el corte coronal (mejoría de los síntomas oculares), mayor compromiso del puente (corte sagital) y mayor compromiso hacia la fosa posterior (corte axial).



Tras la cuarta intervención y ante la presencia de ACTH elevada en plasma –la cual fue documentada en múltiples ocasiones–, así como la marcación tumoral positiva para ACTH, el paciente fue remitido a nuestro servicio para evaluar la presencia o no de hipercortisolismo asociado. Al momento de la valoración, refería únicamente vértigo intermitente. Venía recibiendo 5 mg prednisolona por día, levotiroxina y testosterona.

Durante la evaluación no se encontró clínica sugestiva de hipercortisolismo o acromegalia, sin hiperpigmentación; signos vitales y peso normales. Se presentó en junta médica y se consideró el diagnóstico de adenoma corticotropo silente dada la ausencia de signos clínicos o bioquímicos de hipercortisolismo a pesar de la elevación de la ACTH en plasma. Además, teniendo en cuenta el comportamiento agresivo del tumor durante el seguimiento, la invasión documentada en RM y la evidencia de alta proliferación en la última patología (Ki67 del 6 %), se consideró que el paciente se beneficiaba de un manejo integral multidisciplinario, que incluya la valoración por oncología para definir el inicio del tratamiento con temozolamida, valoración por radioterapia para evaluar la pertinencia de una nueva irradiación y el seguimiento conjunto con neurocirugía.

Discusión

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación para los tumores hipofisarios. En esta, los tumores que se venían clasificando de acuerdo con la inmunohistoquímica hormonal y denominados clásicamente como “tumores productores de...”, pasaron a clasificarse con base en el linaje celular, teniendo en cuenta la inmunohistoquímica, tanto para hormonas como para factores de transcripción. En esta clasificación se identifican variantes morfológicas de comportamiento agresivo, se pueden incluir biomarcadores predictivos de respuesta a terapia y, aunque persiste el uso de marcadores de proliferación, no se recomienda el término *atípico* (7, 8). Tanto el índice de proliferación del tumor y la invasión documentada en la RM se han identificado como factores de mal pronóstico para recurrencia (9, 10).

Los adenomas corticotropos son tumores hipofisarios que presentan una marcación positiva para ACTH o Tpit en la inmunohistoquímica que confirman el linaje corticotropo. Estos pueden ser densamente granulados (tipo 1), escasamente granulados (tipo 2) o adenomas de células de Crooke. Independientemente de la morfología, el adenoma corticotropo silente ha sido reconocido como un subtipo histológico con comportamiento clínico agresivo, dada su tendencia al crecimiento invasivo, apoplejías y recurrencias (11).

Teniendo en cuenta los hallazgos de la última patología del paciente, se confirmó el linaje corticotropo del tumor, clínicamente silente por la ausencia de hipercortisolismo clínico. Hay presencia de una alta proliferación por el Ki67,

lo que en conjunto con la invasión documentada en RM confieren un mayor riesgo de recurrencias, tal como lo ha venido presentado el paciente.

Histológicamente, el adenoma corticotropo silente se caracteriza por la ausencia de cambios hialinos de Crooke en los corticotropos normales, lo que usualmente ocurre en presencia de exceso de cortisol; puede presentarse como totalmente silente (ausencia de elevación de ACTH en sangre) o clínicamente silente (presencia de ACTH elevada sin los síntomas típicos); y puede corresponder hasta el 20 % de todos los corticotropos (3, 4, 6). Este se asocia frecuentemente con la invasión de los senos cavernosos, presencia de componentes quísticos o hemorrágicos en RM, altas tasa de recurrencia y de hipopituitarismo pre y posoperatorio (4).

Estos hallazgos se asemejan a lo encontrado en nuestro paciente, como es el caso de la presencia de ACTH elevada en ausencia de signos clínicos de hipercortisolismo, la invasión local a estructuras circundantes, la presencia de componentes quísticos y hemorrágicos y múltiples recurrencias durante el seguimiento.

Existen diversas teorías para explicar la ausencia de las manifestaciones clínicas. Se ha propuesto que estos tumores pueden originarse de células de la *pars* intermedia de la hipófisis productoras de proopiomelanocortina (POMC) y con baja capacidad de secreción de ACTH. Incluso, en pacientes que cursan con niveles de ACTH elevados, la ausencia de síntomas se podría explicar por una secreción de ACTH anómala (de alto peso molecular) que compite con la ACTH normal a nivel del receptor; por un procesamiento postraslacional disminuido de POMC en ACTH madura y biológicamente activa; e incluso por la detección simultánea de POMC por algunos inmunoensayos para ACTH (3, 4).

Teniendo en cuenta la baja frecuencia de los tumores no funcionales clínicamente agresivos, los datos de estudios controlados son escasos. Se recomienda el manejo por un equipo multidisciplinario experto y la disponibilidad de un análisis histopatológico completo, que incluya marcadores de proliferación para una correcta clasificación (12). El tratamiento primario recomendado es la cirugía y, en caso de recurrencias/crecimiento, se debe considerar la radioterapia o la reintervención quirúrgica, especialmente en casos de síntomas compresivos; no obstante, dependiendo del caso, las preferencias del paciente, la morbilidad y los beneficios esperados, se debe individualizar la terapia (13, 14).

Dado el comportamiento agresivo de la lesión y los múltiples manejos brindados previamente, se planteó la posibilidad de valoración por oncología para iniciar terapia con temozolomida.

La monoterapia con temozolomida (TMZ) se recomienda para el manejo de tumores agresivos que no han respondido a las terapias estándar (12). El medicamento es un agente alquilante oral que produce daño al ADN al adicionar un grupo

metilo a la base guanina. La enzima O⁶-metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT) remueve el grupo metilo de la base y repara el daño potencial causado por la TMZ, por lo que se ha descrito, en glioblastomas, una correlación entre la baja expresión de la MGMT y una mejor respuesta a la TMZ. Sin embargo, se debe anotar que hay múltiples mecanismos involucrados en la reparación de los daños por TMZ⁽¹⁵⁾.

La experiencia con el uso de TMZ en tumores hipofisarios es escasa y se limita a series de casos en las que se informan respuestas variables, pero alcanzando un curso estable de la enfermedad o una respuesta parcial o completa en más de la mitad de los casos reportados⁽¹⁶⁾. Aún no hay claridad sobre la expresión de la MGMT y la respuesta al tratamiento en estos tumores; incluso, estudios pequeños no han mostrado correlación alguna entre la metilación del promotor del gen, expresi

ón de MGMT y la respuesta al tratamiento con TMZ⁽¹⁷⁾; sin embargo, la evidencia es limitada.

Conclusión

Casos como el de nuestro paciente deben ser manejados por un equipo multidisciplinario en el que se involucren neurocirugía, endocrinología, neuroradiología, patología, radioterapia y oncología de manera conjunta⁽¹²⁾.

Financiación

No se recibió financiación externa para esta publicación.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(7):384-95.
- Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117(3):429-36.
- Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2473-89.
- Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):183-93.
- Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary*. 2015;18(2):225-31.
- Langlois F, Lim DST, Yedinak CG, Cetas I, McCartney S, Cetas J, et al. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary*. 2018;21(1):32-40.
- Osamura R. Pathology of Pituitary Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017. *AJSP: Reviews & Reports*. 2017;22(4):189-95.
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):228-43.
- Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, Michotte A, Raftopoulos C, Maiter D. Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):237-46.
- Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2013;126(1):123-35.
- Manojlovic-Gacic E, Engström BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary*. 2018;21(2):119-29.
- Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1-24.
- Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Kaltsas G. Aggressive pituitary tumors. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):87-104.
- Delgado-López PD, Pi-Barrio J, Dueñas-Polo MT, Pascual-Llorente M, Gordón-Bolaños MC. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2018;20(10):1233-45.
- Syro LV, Rotondo F, Camargo M, Ortiz LD, Serna CA, Kovacs K. Temozolomide and Pituitary Tumors: Current Understanding, Unresolved Issues, and Future Directions. *Front Endocrinol*. 2018;9:318.
- Halevy C, Whitelaw BC. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? *Pituitary*. 2017;20(2):261-6.
- Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, Schiff D, Jane JA, Vance ML, et al. Temozolomide Treatment for Aggressive Pituitary Tumors: Correlation of Clinical Outcome with O⁶-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation and Expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):E280-90.

*Todos nuestros productos
están respaldados con BPM
aprobadas por organismos de
referencia mundial.

10 20 30

**A LA
VANGUARDIA
EN TRATAMIENTOS PARA EL
SISTEMA ENDOCRINO**



KAFFOT (FÓSFORO 250 MG)
RS INVIMA
2015M-0016270
TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE
LA HIPOFOSFATEMIA.



LEVOCARNITINA
RS INVIMA
2017M-0017677
MANEJO DE DEFICIENCIAS SISTÉMICAS
DEMOSTRADAS DE CARNITINA.



HIDROCORTISONA
RS INVIMA
2019M-0014860 R1
2019M-0014861 R1
TERAPIA CORTICOSTEROIDE SISTÉMICA.

EL TITULAR DE LOS REGISTROS SANITARIOS ES LIMINAL THERAPEUTICS S.A.S.
BAJO ACUERDO DE DISTRIBUCIÓN CON EXCLUSIVIDAD PARA VESALIUS PHARMA S.A.S.



◀ **Escanee el código QR para ver la información de seguridad del producto.**
Esta información es de carácter técnico-científico y está dirigida exclusivamente al cuerpo médico.

Referencias
Información para prescribir aprobada por INVIMA, vigente en Colombia.

*“20 años
de experiencia brindando
soluciones en medicamentos”*



**Latinoamérica
sin fronteras
en medicamentos**

Cra. 21 A No. 170-33
PBX: (57) 1 7422288
Cel. 318 717 0158
www.vesaliuspharma.com
Bogotá D.C., Colombia.

HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGÍA

Calciferoles: las hormonas del momento*

Jácome A¹.

¹Internista-Endocrinólogo. Miembro Honorario, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Autor de correspondencia: Alfredo Jácome Roca

Correo electrónico: ajacomero@gmail.com

Fecha de recepción: 20/10/2019

Fecha de aceptación: 08/11/2019

Resumen

El descubrimiento de los calciferoles está precedido por el reconocimiento del raquitismo. Heródoto relacionó la fortaleza de los huesos con la luz solar. El raquitismo se extendió en Inglaterra en la segunda década del siglo XVII. Glisson describió la enfermedad en 1650. En 1918, Mellanby, basándose en observaciones anteriores, descubrió la causa. Preocupado por la alta incidencia de raquitismo en el Reino Unido, siguiendo a McCollum, pensó que el raquitismo podría originarse en una deficiencia dietética. Para su investigación examinó la dieta de los escoceses alimentando a los perros con harina de avena principalmente y manteniéndolos alejados de la luz solar. Les inducía raquitismo para luego curarlos con aceite de hígado de bacalao. Con estos resultados pensó que la vitamina A (descubierta por McCollum en 1913) fuera la responsable de la prevención y cura del raquitismo. En 1922, McCollum encontró que existía un segundo factor liposoluble esencial para la calcificación de los huesos, que denominó *vitamina D*, como la cuarta vitamina. El estudio de los calciferoles como “factor antirraquítico”, asunto netamente nutricional, pasó a ser hormonal gracias a los estudios sobre su metabolismo (De Lucca); el descubrimiento de sus receptores amplió el concepto sobre sus acciones, entre otras, las inmunomoduladoras.

Palabras clave: calciferoles, vitamina D, factor antirraquítico, receptor de vitamina D, aceite de hígado de bacalao.

Abstract

Discovery of calciferols was done after rickets was recognized and studied. Herodotus link bone strength to sun light. Rickets epidemics affected England and Scotland during second decade of the seventeenth century, making Glisson to describe the disease in 1650. In 1918, Mellanby discovered the cause, worried about the UK epidemics. Following McCollum ideas, he thought rickets would be a nutritional deficiency. He examined scottish diet, and fed dogs with oat flour, putting them away from sun light. Once rachitic, they were cured with cod liver oil. He thought of vitamin A as the cause of the disease. McCollum then found in 1922 a second lipid-soluble factor responsible of bone calcification and named it vitamin D, as the fourth vitamin. Calciferols study showed that they were eminently diet compounds, essentials vitamins. They were later studied as hormones (DeLucca) but discovery of its receptor widened his action and is now regarded as an immunomodulator.

Keywords: Calciferols, vitamin D, antirachitic factor, vitamin D receptor, cod liver oil.

Introducción

Los calciferoles y los agonistas de sus receptores –agrupados bajo el nombre vitamérico de *vitamina D*– son protagonistas en el metabolismo del calcio y del fósforo, en particular por su capacidad de intervenir en la absorción intestinal del mineral calcio. Cuando se abordan temas relacionados con la vitamina D es necesario referirse al metabolismo óseo, pues los calciferoles son indispensables tanto para una buena salud esquelética, como para el manejo de ciertas patologías del hueso y la homeostasis del calcio.

En el metabolismo del calcio y del fósforo intervienen tres hormonas: parathormona o PTH, vitamina D y calcitonina, además de factores de crecimiento, citoquinas y moléculas

*El artículo *Calciferoles: las hormonas del momento* corresponde al Prólogo I que escribió el Dr. Alfredo Jácome Roca para el libro *Historia de la vitamina D*, editado por los doctores Antonio Iglesias Gamarra, José Félix Restrepo Suárez y Carlos Enrique Toro Gutiérrez y publicado por la Universidad Simón Bolívar en 2008. tanto el autor como la editorial autorizaron la publicación del artículo en esta revista.

de adhesión, necesarias en el desarrollo y remodelación de la masa ósea. En el balance de todos estos factores participan las células productoras de las hormonas calciotrópicas (células de las paratiroides, de la tiroides y del parénquima renal).

El sistema esquelético es el principal destino de los minerales calcio, fósforo y magnesio, aunque la homeostasis depende de los niveles de calcio ionizado y de fosfato, de su absorción y de su excreción (renal y digestiva)⁽¹⁾. En los días soleados de las ciudades y playas estamos probablemente más preocupados por el cáncer de piel o el *bochorno* coyuntural, pero se nos olvida que una dosis de exposición adecuada al astro rey es buena para nuestra salud ósea. Escribir la historia detallada de uno de los principales actores en este escenario es, pues, una contribución excelsa a su conocimiento.

Un libro para la década del hueso

La obra *Historia de la vitamina D* –con la autoría del académico Antonio Iglesias Gamarra y de algunos colaboradores– es una revisión monumental del tema, desde sus orígenes en la historia humana (también de mamíferos y vertebrados), hasta la finalización de la *década del hueso y las articulaciones* (2000-2010)⁽²⁾. Esta primera década del tercer milenio fue consagrada así con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del Vaticano, de 44 gobiernos y 750 organizaciones no gubernamentales.

El gran avance en el conocimiento de la biología molecular y de la genética –además de la mayor expectativa de vida de la humanidad– ha destacado la importancia de patologías del envejecimiento, como la osteoporosis, el papel de la buena nutrición en la salud pública, el resurgir del raquitismo y de la osteomalacia en poblaciones vulnerables, las patologías genéticas y adquiridas de las glándulas productoras de hormonas calciotrópicas, de los órganos que absorben y excretan calcio y fósforo, y de los receptores relacionados⁽³⁾.

Aunque este libro aborda todos los aspectos de la participación de los calciferoles (raquitismo y osteomalacia, medicamentos a base de vitamina D, controversias sobre el tema, vitamina D y cáncer, fisiología y mecanismos bioquímicos), no hay duda de que su aporte más destacado es el histórico. Aficionado como soy a coleccionar datos sobre diferentes historias médicas, conozco la enjundiosa labor que representa consultar fuentes originales, particularmente si esto se trata de realizar de manera exhaustiva. Debo decir que Iglesias –perito en el tema que se revisa– es un experimentado historiador médico, como lo demuestra su laureada opera máxima *Historia del Lupus*.

El autor no se contenta con dar a conocer el estado del arte de la vitamina D, también quiere saber, paso por paso, cómo se construyó esta base de datos, qué funcionó o se mejoró, qué se descartó, cómo influyó este conocimiento nuevo en la salud humana; y, como es obvio, quiénes fueron los pensadores del adelanto científico, cómo se les fueron ocurriendo cosas den-

tro del relativo nivel de tecnología y de conocimientos, y cómo fueron poniendo los ladrillos de la edificación.

Por razones didácticas o de espacio, es frecuente que los datos históricos se anoten de manera muy sucinta, dando la impresión de que cuando se realizó un hallazgo, el conocimiento científico relacionado hubiese quedado claro. Esto casi nunca era así, tomaba bastante tiempo y debates; hubo incluso investigadores que –habiéndolo hecho observaciones fundamentales– no creyeron ellos mismos en la solidez de sus hallazgos.

Si alguien desea leer una revisión muy documentada sobre el tema que comentamos, le sugiero la revisión hecha por Iglesias y su grupo, con más de 400 referencias⁽³⁾. Para esta nota, solo ofrezco algunas pocas⁽⁴⁻¹⁷⁾.

El resurgir actual del raquitismo

En países desarrollados y en regiones de inviernos largos con días muy cortos, numerosos alimentos fortificados como los lácteos y otros –además de los naturalmente ricos en calcio y vitamina D como los pescados y sus aceites– garantizan el suministro de requerimientos mínimos. No obstante, esto no ocurre entre nosotros, porque a menudo sobra el sol, aunque los cambios climáticos están haciendo variar el panorama. Las poblaciones emigrantes son vulnerables al desarrollo del raquitismo (**Figura 1**); también están en riesgo de ser deficientes en calciferoles los ancianos poco expuestos a los rayos ultravioleta y los bebés alimentados con leche materna por largo tiempo (deficiente en vitamina D) a quienes además se mantienen recluidos en alcobas cerradas. Asimismo, las mujeres musulmanas que cubren todo su cuerpo con ropajes, como el *chador*, y otros grupos sociales a los que hay que poner especial atención. Asiáticos con características dérmicas, que tienen alguna diferencia en relación con los caucásicos y afrodescendientes (que por su melanina abundante requieren rayos ultravioleta en exceso para la irradiación de su 7-dehidrocolesterol), tienen sol en abundancia en su lugar de origen, pero su dieta es escasa en contenido de vitamina D, rica en ácido fólico de semillas (que almacenan fosfatos) y fibra; lo primero da lugar a sales de fitato de calcio de pobre absorción. En países del norte, los lactantes son amamantados por largos períodos y de manera casi exclusiva, con poca exposición al sol. En ambos casos, pero por diferentes mecanismos, se favorece la aparición del raquitismo.

De Sorano a Mellamby

El raquitismo es, tal vez, la enfermedad por deficiencia vitamínica más antigua que se conoce. En las momias egipcias se observan enanos –algunos posiblemente raquíuticos–, pero fue Sorano (78-117) quien se refirió a esta patología cuando afirmó que el aprendizaje (de caminar) no se debía empezar demasiado pronto, pues los huesos (del niño) podían torcerse, ya que todavía no eran firmes.

Figura 1. Tres niños con raquitismo.

Francis Glisson (el de la cápsula hepática), uno de los grandes clínicos del siglo XVII, hizo una descripción completa del raquitismo infantil (deformación de la cabeza, tórax y raquis) en un libro sobre el tema, en el que afirma que los pequeños pacientes no mueven las articulaciones y tienden más bien a estarse quietos. Le llamó la atención el tórax del raquítico, al que comparó con la quilla de un barco volteado (el centro sale en punta y los costados están deprimidos). Al informar la epidemia de Sommerset y Dorset en Inglaterra, este médico describió la clínica de la enfermedad⁽⁴⁾.

Por su parte, Daniel Whistler (estudiante de medicina) en su libro *Morbo Puerili Anglorum* realizó las primeras descripciones del raquitismo, que posiblemente fueron utilizadas por Glisson. Médicos e investigadores conocidos en la historia de la medicina, y otros menos nombrados, hicieron sus aportes en este tema. Paré observó casos de desviación de la columna y del esqueleto, Trousseau escribió un trabajo sobre raquitismo y describió un signo de tetania latente; además, según lo dice Iglesias en este libro, planteó la posibilidad de que el raquitismo era causado por una carencia de la exposición solar asociada con una dieta defectuosa y que el aceite de hígado de bacalao podía curarlo.

Personajes de la talla de Virchow, Boerhaave, von Bibra y Marfán, entre otros, también hicieron contribuciones. Según Ruy Pérez Tamayo: *“la naturaleza endocrina de las paratiroides fue demostrada en 1909 por William G. McCollum y Carl Voetglin, por medio de sus estudios de raquitismo renal, una situación patológica pediátrica en la que los niños desarrollan lesiones óseas secundarias a la insuficiencia renal. Estos autores observaron hipertrofia de las paratiroides y concluyeron que la reabsorción del calcio de los huesos se debía a que estas regulan el metabolismo del calcio. Su conclusión se vio reforzada cuando lograron,*

por medio de la administración de calcio, evitar la tetania que se presentaba después de la extirpación de las paratiroides”⁽⁴⁾.

En 1915, Collip aisló la PTH y demostró su acción sobre los huesos. Erdheim describió la hiperplasia de las paratiroides en pacientes con raquitismo y osteomalacia. Aunque se empezaban a vislumbrar las complejas relaciones entre calcio, riñón, hueso, paratiroides y vitamina D, todavía distaban mucho de comprender que la avitaminosis D o la falta de 1-alfa-25-(OH)₂-vitamina D renal (que es PTH dependiente) causaba tanto la lesión raquítica u osteomalásica como la hiperplasia secundaria de paratiroides, en un esfuerzo por mantener los niveles normales de calcio ionizado.

Los niños de zonas urbanas y clima templado frecuentemente desarrollaban raquitismo, por lo que se atribuía esta enfermedad a la falta de sol, mientras otros creían que era por deficiencia de un factor de la dieta. Hasta finales de la segunda década del siglo XX, Edward Mellanby afirmó que tanto la administración de aceite de hígado de bacalao, como la exposición al sol, curaban el raquitismo.

Las vitaminas de Eijkman, Funk y Hopkins

La historia de las vitaminas es densa y empezó con la curación de algunas enfermedades con dietas que contenían ciertos alimentos, tal fue el caso de Lind, al curar el escorbuto de los marinos ingleses con cítricos. Desde finales del siglo XIX se venía estudiando la causa del beriberi y se encontró que había un factor alimenticio que no se injería si la base de la dieta era arroz sin cáscara. El hallazgo (1895) fue de Christian Eijkman cuando observó que gallinas de su laboratorio desarrollaron polineuritis (que se presenta en el beriberi) al ser alimentadas por error con arroz pulido. Al darles la cáscara de arroz se curaron del mal. El holandés, que hacía estos estudios en la isla de Java, enfermó y tuvo que regresar a su país de origen^(5, 7-11, 13, 14).

Después de este hallazgo –confirmado por otros– varios bioquímicos quisieron realizar el sueño de aislar el factor antineurítico. En 1910, el polaco Casimiro Funk fue quien conceptuó que, si faltaban ciertas sustancias en la dieta, se producían determinadas enfermedades carenciales. Este bioquímico estudió el beriberi y encontró un producto experimental que, en cantidades pequeñísimas, evitaba la aparición de la enfermedad. En realidad, fue un resultado erróneo, pues se trataba del ácido nicotínico (que previene la pelagra), pero propuso entonces el nombre de *vitaminas* (aminas vitales) como genérico para las sustancias carentes, porque consideró que contenían nitrógeno, hidrógeno y radicales aminados, asumiendo que eran como los aminoácidos. Años más tarde, cuando se encontró que la vitamina C no era una amina, ya el término era demasiado popular para cambiarlo.

En 1912, Frederick Hopkins postuló que algunos alimentos contenían (además de proteínas, carbohidratos y grasas) unos “factores accesorios”. Logró sus resultados en dietas su-

ministradas a ratas, cuando la adición de pequeñas cantidades de leche a su dieta anterior les permitía crecer. Hopkins también había vislumbrado que una dieta pobre en calcio y fósforo debía producir una calcificación ósea defectuosa. Como pasó con Banting, después del descubrimiento de la insulina, Hopkins se dedicó a investigar otros asuntos. Eijkman y Hopkins se encontraron en Estocolmo en 1929 para recibir el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la vitamina antineurítica y de las vitaminas estimulantes del crecimiento, respectivamente (Figuras 2, 3 y 4).

Del factor antirraquítico o liposoluble a la hormona D

La lectura cuidadosa del libro *Historia de la Vitamina D* lleva a observar los cambios que ocurrieron desde los tiempos más tempranos de la evolución hasta los momentos actuales, e introduce los nuevos conceptos que se van implementando en el siglo XX. Esto en medio de una epidemia de raquitismo en el norte de América y en Europa, con dos guerras mundiales que hacían de los investigadores verdaderos héroes en medio de aquellos desastres humanitarios⁽³⁾.

Antes del hombre actual ya se prevé la existencia de la vitamina D, aunque el *Homo sapiens*, originario de África, es de piel negra para defenderse del sol, que recibe en abundancia. Al migrar a regiones nórdicas se vuelve blanco por adaptación, para ser más sensible a los rayos ultravioleta y de esta manera defenderse del raquitismo, enfermedad que hasta el siglo XVIII y la Revolución Industrial era de prevalencia más bien anecdótica.

Se identificaron, entonces, el raquitismo (y la osteomalacia), el beriberi, el escorbuto, la xeroftalmía y la pelagra como problemas de salud pública. Se empezaron a investigar los fac-

tores alimenticios y se descubrieron las diferentes vitaminas. De manera casi imperceptible, por la llegada de nuevas tecnologías y de los isótopos radioactivos, la versión nutricional de la vitamina D (y los trastornos carenciales) se va convirtiendo en la endocrinología de la vitamina D, como se titulaba la revisión documentada que escribió DeLuca a finales de la década de los sesenta⁽⁴⁾.

El libro de Iglesias entra en tanto detalle de biología molecular, que tiende a perder el olor mohoso de la pátina histórica, para convertirse en una versión muy completa del estado del arte, que, si bien es también histórica, se puede aceptar solo porque "lo que hoy es noticia, mañana es historia". Ese es el recorrido de la hormona D (el 1, alfa, 25, dihidroxicolecalciferol), de su receptor, de los agonistas y de las enfermedades de la longevidad, como la osteoporosis y la misma osteopatía renal.

El dúo Mellanby-McCollum y la emulsión de Scott

El descubrimiento de las vitaminas liposolubles A y D está inevitablemente ligado. Bioquímicos, nutricionistas, patólogos y pediatras (solos o en grupo) empiezan a escudriñar patologías como las oculares de los marinos y las xeroftalmías de ratas alimentadas con dietas que puedan apuntar a alguna carencia nutricional. Es importante detenerse aquí, en dos personajes centrales en los inicios del descubrimiento de las vitaminas, el inglés Mellanby y el americano Elmer V. McCollum, quienes serían sucedidos por una pléyade de extraordinarios investigadores, cuyos hallazgos anota en detalle el reumatólogo Iglesias.

Comencemos por McCollum. Nació en una granja de Kansas, donde su curiosidad natural le permitió ver nacer y crecer los terneros, los cerdos y otros animales. Su padre se interesó

Figura 2. Christian Eijkman.



Figura 3. Frederick Hopkins.

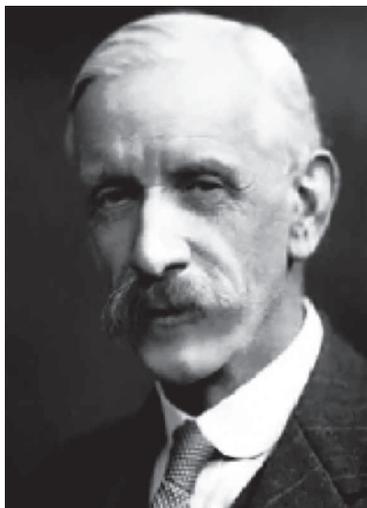


Figura 4. Kasmier Funk.



en el estudio de sus hijos; fue Elmer quien, después de mucho “quemarse las pestañas”, terminó en la escuela de agricultura de la Universidad de Wisconsin. A McCollum le intrigaba el hecho de que las vacas alimentadas con trigo no tenían un buen desarrollo, quedaban ciegas y parían terneros mortinatos; en cambio, las alimentadas con maíz no presentaban problemas de salud⁽¹³⁾.

Para 1907, la bioquímica y la nutrición habían avanzado lo suficiente como para poder determinar el contenido de los nutrientes básicos y también de los minerales en los alimentos. En sus experimentos con trigo y maíz, ambos contenían igual cantidad de macronutrientes. ¿En qué radicaba la diferencia?, ¿tal vez había algún tóxico en el trigo? o ¿tal vez carecía de algo? McCollum pensó que era mejor idea trabajar con animales pequeños en lugar de vacas. Pensó entonces en ratas y ratones, roedores que comían menos, ocupaban menos espacio, se reproducían rápidamente y podían ser alimentados con dietas controladas.

¿Cómo puede una escuela de agricultura trabajar con semejante peste para los granjeros como son las ratas? cuestionó el decano. El joven investigador terminó trabajando con sus pequeños roedores en un sótano y de manera secreta. Entre 1912 y 1914, McCollum y (Marguerite) Davis trataron las ratas con las dietas purificadas de Hopkins (a base de proteína pura o de leche descremada, azúcar, minerales o aceite de oliva) y evidenciaron una pérdida de peso que se recuperaba si los roedores recibían grasa de mantequilla (obtenible de la leche, también llamada *grasa butírica*) o yema de huevo diez semanas más tarde; sin embargo, esto no ocurría si recibían aceite de oliva.

La actividad se mantenía en la fracción de grasa soluble en éter, después de saponificar la mantequilla. A este factor liposoluble lo llamó *factor A* y al de las cáscaras de arroz (antiberberi) lo llamó *factor B*; de ahí nacieron las letras de las vitaminas. Cinco meses después, Osbourne y Mendel publicaron que si se usaba aceite de hígado de bacalao ocurrían los mismos resultados benéficos (**Figura 5**). La vitamina A (o retinol) había sido descubierta y se encontraba en el hígado de animales y en la leche entera, pero era incolora, así estuviera con frecuencia asociada con betacaroteno (su precursor), este sí de color amarillo y abundante en la zanahoria, el melón y las hortalizas de hoja verde.

A pesar del fácil acceso a las vitaminas, actualmente en países subdesarrollados, más que todo, existen unos doscientos cincuenta millones de preescolares con deficiencia subclínica y tres millones con xeroftalmía. La avitaminosis A es responsable de un 10 % de niños ciegos, muchos de los cuales mueren en el primer año de padecerla, pues se hacen especialmente susceptibles a infección, y su crecimiento y desarrollo son defectuosos.

Poco después (1918), Mellanby se dedicó a estudiar el raquitismo alimentando perros exclusivamente con una avena

escocesa. Inadvertidamente, mantuvo los cachorros en cuartos oscuros en donde no recibían luz solar (es decir, sin rayos ultravioleta), y observó en ellos un cuadro de raquitismo. Se propuso curarlos usando varias dietas grasas, hasta que logró una remisión de las alteraciones observadas en los canes, particularmente, con aceite de hígado de bacalao^(5, 7-11, 13, 14).

Como se encuentra en el libro de Antonio Iglesias, Mellanby consideró que el “factor soluble en grasa” (o vitamina A de McCollum) era probablemente su “factor antirraquítico A” y recomendó el aceite de hígado de bacalao como preventivo del raquitismo. Mellanby y McCollum ponían una atención recíproca a sus experimentos. En 1917, McCollum (ya en Johns Hopkins), con la ayuda del patólogo Park, logró identificar lesiones similares al raquitismo en animales con dietas no balanceadas en sus proporciones de calcio y fósforo, además carentes de ciertas grasas animales.

De su trabajo inicial, en el que aisló la vitamina A, McCollum había encontrado que ciertos alimentos podían contener más de una sustancia alimenticia accesoría. Para continuar experimentando con el hallazgo de Mellanby, tomó el aceite de hígado de bacalao, lo calentó y aireó para destruir su vitamina A. Este aceite así tratado perdió la capacidad de curar la ceguera crepuscular, pero, ¡continuó sanando el raquitismo! Al publicar sus hallazgos en 1922, McCollum, siguiendo el orden alfabético de las vitaminas y habiendo ya sido asignadas las letras para las vitaminas B y C, llamó al nuevo milagro *vitamina D*. En el entretanto, al interior de la compañía Scott & Bowne en Nueva York, se frotaban las manos: ¡la Emulsión de Scott era un preparado rico en fuentes naturales de vitaminas A y D!⁽¹⁴⁾.

Figura 5. Aviso de la Emulsión de Scott, año 1890. El hombre con el bacalao a cuestas se convirtió en su marca registrada.



Después vino lo demás

En 1923, Goldblatt y Soames identificaron que, cuando el 7-dehidrocolesterol de la piel recibía luz solar o rayos ultravioleta, se producía una sustancia equivalente a la vitamina liposoluble. Hess y Weinstock encontraron que, si se le daban pedazos de piel irradiada a la rata, se podía prevenir o curar ese raquitismo. Steenbock y Black observaron que la comida irradiada con luz ultravioleta adquiría la propiedad antirraquítica. En 1933, Koltz usó el AT-10 (dihidrotaquisterol) para tratar la tetania; y, en 1934, Collip mostró el efecto histológico directo de los extractos paratiroides sobre los huesos en los animales nefrectomizados. En 1942, Patt demostraría que los niveles de calcio regulan la secreción de la PTH. El bioquímico estructural alemán, Adolph Windaus (**Figura 6**), quien luego ganó el Nóbel de Química, investigó la estructura de las vitaminas D2 y D3 (ergocalciferol y colecalciferol, respectivamente). De las cinco vitaminas D estudiadas, estas dos últimas fueron las que resultaron de utilidad práctica⁽⁴⁾.

Figura 6. Adolf Windaus.

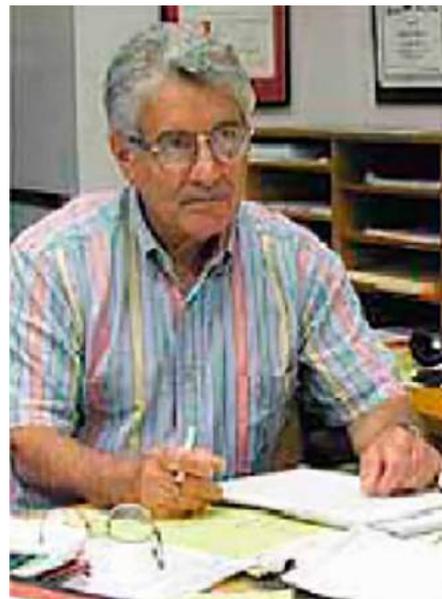


La hormona D

En la década de los sesenta, el grupo de Héctor F. DeLuca⁽¹²⁾ (**Figura 7**) esclareció el metabolismo de estas sustancias en el organismo, bien por vía de la irradiación solar de la piel y la activación de una provitamina D, o por la absorción intestinal de calciferoles, hidroxilándose estos precursores en el hígado y luego en el riñón, para dar lugar al calcitriol, hormona final con actividad metabólica. DeLuca ha sido un extraordinario investigador en este campo, y a él se debe la historia reciente de estos compuestos. Estas últimas cinco décadas son las del crecimiento exponencial de la literatura sobre la vitamina D, en la

que ya aparecen como jugadores importantes los laboratorios farmacéuticos y donde la historia, que acostumbramos a leer, se nos convierte en una verdadera revisión bibliográfica de un problema complejo.

Figura 7. Hector F. DeLuca.



El mismo DeLuca es autor de alrededor de novecientos artículos indexados; ha tenido discípulos famosos como Anthony Norman, quien actualmente investiga en la Universidad de California, en Riverside. Pero como cuando pensamos en científicos nos acordamos de un Pasteur o del mismo Mellanby, poco financiados, es bueno saber que este experto en vitamina D, además de ser profesor de la Universidad de Wisconsin y antiguo jefe de su Departamento de Bioquímica, ha obtenido al menos ocho medicamentos de su investigación en calciferoles, es dueño de más de mil quinientas patentes y tiene cientos más de ellas pendientes. Pero su tecnología la ha licenciado a través de la Fundación de Investigación de los Alumnos de Wisconsin, lo que le ha generado millones de dólares en ingresos a la universidad. Con la tecnología desarrollada por él se fundó la compañía Deltanoid Pharmaceuticals, de la cual es presidente. Su departamento está dedicado a la función molecular de las vitaminas y hormonas, y al metabolismo de las vitaminas A y D.

La importancia de las vitaminas D y los agonistas de sus receptores, como medicamentos de impacto en la prevención y tratamiento de enfermedades de gran importancia epidemiológica como la osteoporosis, está ahora fuera de cualquier duda. Al considerar la tercera parte del libro, y una buena porción de la segunda, como estado del arte de la biología molecular de la hormona D y de su fisiología endocrina, hago un

flaco favor histórico a investigadores modernos importantes que dejo de nombrar. Pero, ¡qué importa!, si Antonio Iglesias se encarga de ello.

Vitamina, hormona e inmunomodulador

Los calciferoles y análogos de la vitamina D fueron reconocidos inicialmente como factores (nutricionales) antirra-

quíticos. Posteriormente, se aclaró su función hormonal en el metabolismo mineral y óseo. Estudios más recientes han investigado aspectos como la fotobiología de la vitamina D, metabolitos, análogos, sistema enzimático CYP, el receptor de la vitamina D y otros tópicos adicionales. En particular, el descubrimiento del receptor y su presencia en múltiples tejidos han propiciado el “boom” de los calciferoles, basado en sus propiedades inmunomoduladoras y en otros mecanismos^(12, 15-17).

Referencias

1. Ardila E, Sierra O. Hormonas calciotróficas y metabolismo óseo. En: Jácome A, Ardila E, Casas LA. Fisiología endocrina. 4.ª edición. Bogotá: Manual Moderno; 2017. p. 156-89.
2. Iglesias A, Restrepo JF, Toro CE. Historia de la Vitamina D. Barranquilla: Universidad Simón Bolívar; 2008.
3. Iglesias A, Restrepo JF. Historia de los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de la vitamina D. *Rev Colomb Reumatol*. 2005;12(2):107-40.
4. Jácome Roca A. Historia de las hormonas. Bogotá: Academia Nacional de Medicina de Colombia; 2008.
5. The Nobel Prize and the discovery of vitamins. NobelPrize.org. [citado 25 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/themes/the-nobel-prize-and-the-discovery-of-vitamins-2>.
6. The Nobel Prize in Chemistry 1928. NobelPrize.org. [citado 25 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1928/windaus/lecture/>.
7. University of California Riverside. History of vitamin D. Disponible en: <http://vitamind.ucr.edu/about.html>.
8. Vitamin A Saga. The Weston A. Price Foundation. [citado 25 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.westonaprice.org/health-topics/abcs-of-nutrition/vitamin-a-saga/>.
9. Hernigou P, Auregan JC, Dubory A. Vitamin D: part II; cod liver oil, ultraviolet radiation, and eradication of rickets. *Int Orthop*. 2019;43(3):735-49.
10. Jones G. The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D. *Int J Paleopathol*. 2018;23:96-9.
11. Hopkins FG. The earlier history in vitamin research. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1929 [Internet]. NobelPrize.org. [citado 25 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1929/hopkins/lecture/>.
12. DeLuca HF. Vitamin D endocrinology. *Ann Intern Med*. 1976;85(3):367-77.
13. Holt LE. A tribute to Elmer V. McCollum. *Am J Clin Nutr*. 1968;21(10):1136-7.
14. Jácome Roca A. La Emulsión de Scott en la Cultura Hispanoamericana. *Medicina (Ac.Col)*. 2005;27(2):122-7.
15. Sommer A. Vitamin A, new imperatives for an old vitamin. *J Nutr*. 1989;119:96-100.
16. Hernigou P, Sitbon J, Dubory A, Auregan JC. Vitamin D history part III: the “modern times”-new questions for orthopaedic practice: deficiency, cell therapy, osteomalacia, fractures, supplementation, infections. *Int Orthop*. 2019;43(7):1755-71.
17. Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1108:13-23.



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**

CARTA AL EDITOR

Carta al editor: Tratamiento del hipoparatiroidismo con hormona paratiroidea (PTH)

Doctor

Enrique Ardila Ardila

Editor

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Apreciado Dr. Ardila:

He leído con interés la muy completa revisión de los doctores Esteban Cardona, Carlos Alfonso Builes Barrera y Alejandro Román González, titulada *Tratamiento del hipoparatiroidismo con hormona paratiroidea*⁽¹⁾, la cual fue publicada en su prestigiosa revista. A través de su digno conducto, quisiera preguntarles a los autores ¿cuál es la experiencia colombiana (si la hay) con alguno o con ambos preparados de parathormona como suplencia hormonal en hipoparatiroidismo? Además, quisiera saber si Forteo® (teriparatida o PTH 1-34) o Natpara® (PTH 1-84) se consiguen a través de formulación con las EPS.

En los Estados Unidos se comercializa el Forteo®, una ampolla con dosis para uso subcutáneo una vez al día, suficientes para 1 mes; su precio es de 4000 dólares. No he podido encontrar en las farmacias, ni conocer el precio del producto comercial Natpara® (PTH 1-84) de Shire Plc, que parece ofrecer ventajas. La indicación de suplencia para hipoparatiroidismo crónico (tetania por 6 meses o más) no está aprobada por la FDA; sin embargo, como bien se muestra en la revisión, Powers y colaboradores encontraron una prevalencia en los Estados Unidos de cerca de 59 000 pacientes⁽²⁾. La prevalencia en otros países es un poco más baja.

Como los investigadores han encontrado mejores resultados en calidad de vida y estabilización de la calcemia aplicando la mitad de la dosis 2 veces al día (la vida media es de 12 ho-

ras, cuando se aplica en el muslo, pues allí la absorción es más lenta), no sé si sea posible lograrlo con la presentación actual.

El hipoparatiroidismo idiopático es una entidad muy rara. En mi experiencia, tuve un caso con calcificaciones de los núcleos basales que fue objeto de una publicación. El grupo de la Universidad Nacional también tuvo algunos casos; y esa sería la primera indicación para la suplencia. Menos infrecuente es el hipoparatiroidismo idiopático luego de la tiroidectomía, aunque afortunadamente es transitoria en alrededor del 75 % de los casos.

Últimamente se ha incrementado el número de pacientes sometidos a paratiroidectomía (única, doble o de las 4 paratiroides, dejando parte de una para las hiperplasias) y, por ende, el de los casos de hipoparatiroidismo, a veces permanente (por más de 6 meses) en ausencia de respuesta de las paratiroides que quedan. La alta cantidad de tabletas de calcio y de calcitriol para controlar la tetania, con todos los efectos secundarios que esta terapia acarrea, hace deseable, aunque muy costosa, la suplencia con PTH. Además, es preocupante la posibilidad de nefrocalcinosis y de intoxicación con vitamina D. Hace años tuve un caso de estos últimos en una paciente con hipoparatiroidismo crónico posquirúrgico, que pude sacar adelante con el manejo recomendado.

Aunque no es precisamente el tema, me gustaría saber si los autores conocen un centro colombiano en el que se practique rutinariamente la cirugía mínimamente invasiva para los casos, cada vez más frecuentes, de hiperparatiroidismo primario.

Atentamente,

Dr. Alfredo Jácome Roca
Médico Internista-Endocrinólogo
Ocala, Florida, Estados Unidos

Referencias

1. Cardona E, Builes-Barrera CA, Román-González A. Tratamiento del hipoparatiroidismo con hormona paratiroidea. Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab. 2019;6(1):35-41.
2. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2013;28(12):2570-6.

Respuesta del autor para la carta al editor

Apreciado doctor Jácome:

Muchas gracias por sus comentarios. Procedo a contestarle punto por punto.

- No existe experiencia publicada con PTH; actualmente, estamos desarrollando el trabajo. En relación con Forteo®, por mi parte, tengo dos pacientes; el doctor Johnayro Gutiérrez tiene dos pacientes; y el doctor Henry Mauricio Arenas tiene un paciente. En EPS Sura, la doctora Sandra Mora tiene un paciente con Natpara®. De acuerdo con lo que hemos preguntado a los distintos colegas, es posible que no hayan más de 20 pacientes en Colombia.
- Forteo® se consigue por medio de la EPS, pero la indicación es osteoporosis. La mayoría de los casos de hipoparatiroidismo se han justificado con un diagnóstico de osteoporosis. El caso de Natpara® es más complejo, porque no está disponible en Colombia y se debe solicitar su importación como vital no disponible, con un costo mensual de 11 a 14 mil dólares aproximadamente.

- Es difícil que autoricen el uso de Forteo® dos veces al día en Colombia, porque no tiene aprobación del Invima en esa dosis.
- No conozco quién realice la cirugía mínimamente invasiva para paratiroides. El doctor Álvaro Sanabria ha intentado un abordaje con tiempos más cortos de cirugía. En mi caso, y lo que he aprendido con el doctor Latorre, algunos pacientes con seguros médicos internacionales, como la Póliza Global Sura, se pueden remitir al Centro Norman de Paratiroides en Florida (<https://www.parathyroid.com/about-parathyroid.htm>).

Muchas gracias por leer profundamente nuestro artículo. Esperamos presentar pronto los resultados de un estudio de corte transversal de hipoparatiroidismo.

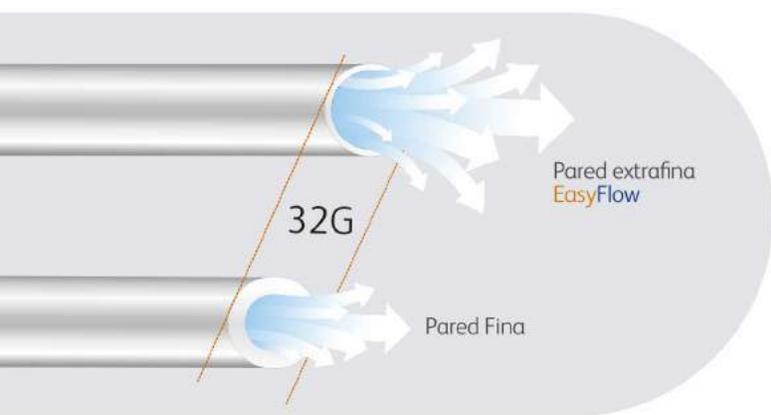
Cordialmente,

Alejandro Román-González, MD
Endocrinología Clínica y Metabolismo
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Profesor Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia.

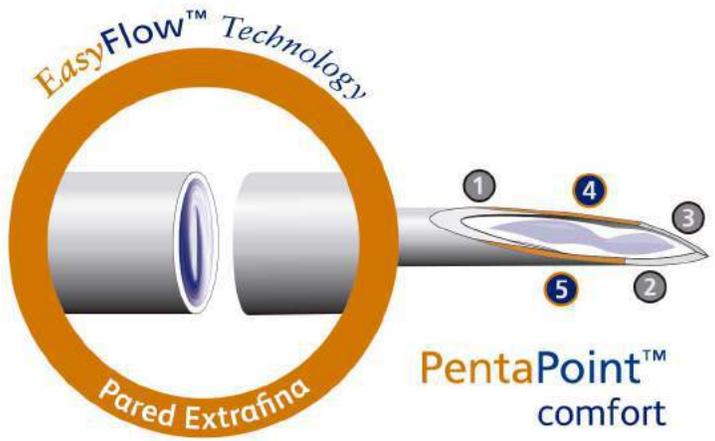
NUEVO

EasyFlow™ Technology

Nueva Aguja BD **PentaPoint™** con tecnología **EasyFlow™**



INVIMA 2018DM-0017818



- Reduce hasta un 62% la fuerza en el dedo pulgar
- Aumenta la tasa de flujo hasta un 149%
- Reduce hasta un 60% el tiempo en la inyección de la insulina

REFERENCES. 1. AADE Injection Impact Report, 2008. <http://www.injectionimpact.com/surveyresults.html>. Accessed March 27, 2013. 2. CDC. Arthritis as a Potential Barrier to Physical Activity Among Adults with Diabetes - United States, 2005 and 2007. May 9, 2008 / 57(18):486-489. 3. Roper, Market Overview, 2012. 4. De Coninck C, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire Survey. Journal of Diabetes. 2010;2(3):168-179. 5. Aronson R, et al. Insulin pen needles: Effect of extra thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. Manuscript accepted.

** Compared to their current pen needle on leading pen brands
© 2019 BD, BD Logo y todas sus marcas son propiedad de Becton Dickinson and Company.

Material de uso exclusivo para profesionales de la salud. Mayor información BD Colombia, Vía Cota Vereda Vuelta Grande a 150m de la Glorieta de Siberia, Cota, Cundinamarca. Tel: 7566060. Página web: www.bd.com. Si tiene algún reporte de Tecnovigilancia comunicarse al departamento técnico-científico de BD Colombia al e-mail: teco_reactivovigilancia@bd.com

COL-DC-C0012-07-2019

TRESIBA®

Inyección de insulina degludec 100 U/mL

La opción en insulina basal que ha mostrado beneficios en hipoglucemia de manera consistente y contundente en múltiples perfiles de pacientes.*



EVIDENCIA DE USO EN POBLACIONES ESPECIALES



4 veces menor variabilidad interdía e intradía comparada con Iglar U100 y U300¹



PK - PD



Reducción de HbA1c similar con una menor tasa de hipoglucemias, comparada con Iglar U100²



BEGIN



Menor tasa de hipoglucemias nocturnas y severas en DMT1 (frente a Iglar U100)³



SWITCH 1



Menor tasa de hipoglucemias nocturnas y severas en DMT2 (frente a Iglar U100)⁴



SWITCH 2



Seguridad CV con menor tasa de hipoglucemias⁵



DEVOTE



Menor tasa de hipoglucemias en pacientes *naïve*⁶



CONFIRM



Menor tasa de hipoglucemias después del cambio de insulinas en pacientes con DMT1 y DMT2^{7,8}



REFLECT



Menor tasa de hipoglucemias nocturnas y severas^{9,10}



CONCLUDE

*Representación gráfica. No pretende representar magnitud ni significancia estadística

Referencias:
1. Heise T, Kaplan K, Haahr HL. Day-to-Day and Within-Day Variability in Glucose-Lowering Effect Between Insulin Degludec and Insulin Glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A Comparison Across Studies. J Diabetes Sci Technol. 2018 Mar;12(2):356-363. 2. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T et al. Insulin Tresiba® versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Insulin Tresiba® versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). JAMA. 2017 Jul 4;318(1):33-44. 4. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN et al. Effect of Insulin Tresiba® vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jul 4;318(1):33-44. 4. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN et al. Effect of Insulin Tresiba® vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jul 4;318(1):45-56. 5. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR et al. Efficacy and Safety of Tresiba® versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):723-732. 6. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, Rodbard HW. A comparative effectiveness study of Tresiba® and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019 Apr; 21(4): 1001-1009. 7. GP Fadini, M Feher, TK Hansen, HW de Valk, MM Koefoed, M Wolden et al. Reduced rates of overall hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes after switching to insulin Tresiba®: A European, multinational, multicentre, prospective, observational study (ReLeCT) [Abstract]. Diabetic Medicine. 2019; 36(1):60. 8. GP Fadini, M Feher, TK Hansen, HW de Valk, MM Koefoed, M Wolden et al. Reduced rates of overall hypoglycaemia in patients with Type 2 diabetes after switching to insulin Tresiba®: A European, multinational, multicentre, prospective, observational study (ReLeCT) [Abstract]. Diabetic Medicine. 2019; 36(1):60. 9. Philis-Tsimikas A, Stratton L, Norgård Troelsen L, Anker Bak B, Leiter LA. Efficacy and Safety of Tresiba® Compared to Glargine 300 Units/mL in Insulin-Experienced Patients With Type 2 Diabetes: Trial Protocol Amendment (NCT03078478). J Diabetes Sci Technol. 2019 May;13(3):498-506. 10. Philis-Tsimikas [Conferencia]. Presentado en EASD, 2019, Barcelona: 9438.2



Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico. Material revisado y aprobado por la dirección médica y de asuntos regulatorios de Novo Nordisk Colombia SAS NIT 900.557.875-3 Calle 125 No. 19-24 Piso 6 Teléfono +57 314 9990 - Derechos reservados 2018.



RECOMENDACIONES A LOS AUTORES

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Instrucciones a los autores

1. Aspectos generales

La revista de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo es una publicación científica periódica creada para publicar artículos científicos relacionados con endocrinología, diabetes y metabolismo, previa aprobación del Comité Editorial y luego de un proceso de evaluación independiente por pares académicos.

La revista de la Asociación, comprometida con la calidad y con su crecimiento para que en el futuro sea conocida e indexada en las bases de datos internacionales, está comprometida y seguirá los *Requisitos uniformes para trabajos presentados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)*, como modelo de orientación para la publicación de los artículos.

El Comité Editorial de la revista de la Asociación asume y exige que toda investigación original cumpla de manera estricta con los *Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos establecidos por la Asociación Médica Mundial en su Declaración de Helsinki* y en los casos que considere exigirá la certificación del Comité de Ética en Investigaciones que autorizó la ejecución de la investigación.

2. Estudios con animales

Al presentar investigaciones sobre estudios realizados con animales de experimentación, los autores deben informar de manera clara cuál guía, institucional o nacional, se siguió para el cuidado, la protección y la utilización de los animales de laboratorio. Dicha guía sobre investigación con animales debe concordar con los principios establecidos en el documento *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals* del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS*), organización conjunta de la OMS y de la UNESCO. De todas maneras, los investigadores colombianos deben recordar que en la República de Colombia están vigentes la Ley 84 del 27 de diciembre de 1989, en la que el Congreso Nacional adopta el *Estatuto Nacional de Protección de los Animales*, que en su capítulo VI se refiere al uso de animales vivos en experimentos e investigación (disponible en <http://190.253.108.242/leves/lev084.pdf>). v la Resolución N° 008430 del 4 de oc-

tubre de 1993 del Ministerio de Salud mediante la cual se establecen las *Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud*, en cuyo Título V hace referencia explícita a la Investigación Biomédica con Animales (disponible en http://www.dib.unal.edu.co/promocion/etica_res_8430_1993.pdf).

3. Autoría de los trabajos

Siguiendo las recomendaciones de los *Requisitos uniformes para trabajos presentados a revistas biomédicas* sólo puede ser considerado autor de un trabajo quien haya realizado contribuciones sustanciales a su concepción y diseño, al análisis e interpretación de los datos o a la revisión crítica de una parte esencial del contenido intelectual. La "autoría por cortesía" es inaceptable. El aporte de muestras o el reclutamiento de pacientes, por ejemplo, aunque esenciales para la investigación, no constituyen por sí mismos autoría y una mención en los agradecimientos es suficiente para este tipo de contribución (ver adelante).

El manuscrito debe venir acompañado de una carta (en adelante Documento de Garantías y Cesión de Derechos), firmada por todos los autores, en donde expresen claramente que el texto completo, tablas y figuras, han sido producto de su trabajo, que dicho trabajo ha tenido lugar tal y como se describe en el manuscrito y que todos han leído y aprobado el manuscrito final y, en consecuencia, todos se hacen responsables de su contenido (al final de estas Indicaciones a los autores se puede ver un modelo del Documento de Garantías y Cesión de Derechos).

4. Responsabilidad

El autor o autores son los únicos responsables del contenido del manuscrito. La revista de la ACE no asume ninguna responsabilidad con respecto a las ideas expuestas por los autores e, igualmente, no se hace responsable de las indicaciones o esquemas de dosificación propuestas por ellos con respecto a medicamentos o dispositivos terapéuticos, ni de las reacciones adversas que puedan derivarse de su empleo.

5. Evaluación por pares

La revista de la ACE garantiza que la evaluación por pares es un proceso absolutamente confidencial: ni los pares conocen el nombre de los autores del manuscrito ni los autores podrán saber quiénes fueron sus pares.

6. Tipos de manuscrito

La revista de la ACE publicará los siguientes formatos de artículo:

- 6.1 Editoriales:** serán escritos por miembros del Comité Editorial o por algún colaborador previamente designado por dicho comité.
- 6.2 Trabajos originales:** informes científicos de los resultados de investigaciones clínicas originales.
- 6.3 Revisiones de tema:** revisiones de la literatura con la metodología propia de las mismas, ya sea revisión de la literatura, actualización o metaanálisis
- 6.4 Presentaciones de casos:** trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial. Se diferenciarán en presentación de casos hechos por residentes o médicos en entrenamiento de endocrinología y que surgirán de las presentaciones que se hacen en la reunión mensual de residentes y presentación de casos originales, hechos por especialistas, que por sus características o importancia clínica pueden ser publicados.
- 6.5 Historia de la endocrinología:** manuscrito en el que se muestra la historia de la endocrinología ya sea en nuestro país o en el mundo.
- 6.6 Cartas al editor:** comentarios breves sobre algún trabajo publicado en la revista.

7. Presentación del manuscrito

Los manuscritos deben ser remitidos a la revista de la ACE a través del correo de la revista, revista@endocrino.org.co. El autor debe conservar copia de todo el material enviado. Es indispensable que los autores se ciñan de manera estricta a estas Indicaciones para los autores, pues de lo contrario se les devolverá el material como rechazado para su envío como si fuera por primera vez.

Los manuscritos deben enviarse en formatos Word, tamaño carta, a doble espacio, con márgenes superior e izquierdo de 4 cm e inferior y derecho de 3 cm, con el texto alineado a la izquierda y con las páginas numeradas de manera consecutiva desde la página del título.

Por ningún motivo se deben mencionar los nombres de los pacientes, sus iniciales o números de historia clínica ni, en general, datos que permitan su identificación.

No se aconseja el empleo de acrónimos ni de abreviaturas (excepto para unidades de medida). En caso de utilizar abreviaturas, siglas o acrónimos, la primera vez que se mencionen en el texto deben ir precedidas por las palabras completas que las originan, a excepción de algunos nombres de moléculas, genes u oncogenes cuyas abreviaturas o iniciales son los nombres con los que se identifican.

Siempre que se nombren sustancias con efectos farmacológicos se debe utilizar su nombre genérico. Sólo en aquellos casos en los que la investigación sea precisamente sobre diferencias entre diversas marcas registradas de una misma sustancia o entre sustancias con marca registrada y sus genéricos,

se podrá utilizar el nombre de marca. En tal caso, al mencionar la sustancia por primera vez en materiales y métodos se debe utilizar primero el nombre genérico y a continuación entre paréntesis el nombre de marca y el nombre del fabricante.

En la presentación del manuscrito se debe respetar la siguiente secuencia:

1. Página del título en español e inglés
2. Posibles conflictos de interés
3. Resumen estructurado en español e inglés
4. Palabras clave en español e inglés
5. Introducción
6. Texto del trabajo
7. Agradecimientos
8. Referencias
9. Tablas
10. Figuras
11. Leyendas para las figuras
12. Carta de los autores
13. Carta de Comité de Ética en Investigaciones sobre aprobación de la investigaciones en los casos en que sea necesario

Extensión máxima por artículo, incluida la bibliografía:

Artículo de Investigación	máximo 4.000 palabras
Artículos de Revisión	máximo 5.000 palabras
Artículos de Reflexión	máximo 4.000 palabras
Casos Clínicos	máximo 2.000 palabras
Carta al Editor	máximo 1.000 palabras

7.1 Título

La página del título debe incluir:

Un título para el artículo científico que, en un máximo de 75 caracteres, refleje su contenido.

Los nombres de los autores con sus títulos académicos y el nombre de la institución o instituciones a las que pertenece cada uno.

El nombre, la dirección postal, el número telefónico y el correo electrónico del autor responsable de la correspondencia con la revista ACE.

7.2 Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés

En esta página se deben describir las fuentes de financiación de la investigación (bien sea en forma de becas, subvenciones, asistencia administrativa, equipos, programas de computación, reactivos, medicamentos, etc.), junto con los nombres de las universidades, instituciones y empresas aportantes (tanto públicas como privadas).

En cuanto a los conflictos de interés, en la revista de la ACE se entiende como tales aquellas situaciones en las cuales la capacidad de juzgar sobre un cierto asunto de nuestro interés resulta influenciada por nuestro interés en otros asuntos.

Cada autor debe también declarar por separado actividades financieras relacionadas con compañías farmacéuticas o con otras empresas que, aunque no tengan que ver di-

rectamente con el manuscrito enviado, podrían constituir conflictos de interés: empleos, consultorías, pertenencia a juntas directivas, participación en testimonios de expertos, honorarios por conferencias (incluyendo servicios a agencias de conferencistas), honorarios por preparación de manuscritos, honorarios por el desarrollo de programas de educación continuada, becas, patentes (incluso planeadas o pendientes), acciones bursátiles, viajes, hoteles y gastos de reuniones académicas o de otra índole (en la declaración de posibles conflictos de interés siempre es mejor pecar por exceso).

7.3 Resumen

Si se trata de un artículo de investigación, el resumen estructurado debe incluir: objetivo, diseño, marco de referencia, pacientes o participantes, intervenciones, mediciones, resultados y conclusiones. Si se trata de un artículo de revisión de la literatura o de un metaanálisis, el resumen estructurado debe incluir: propósito de la revisión, fuente de obtención de los datos, selección de los estudios, extracción y síntesis de los datos y conclusiones.

Si se trata de un artículo de *Presentación de casos*, el resumen puede ser no estructurado con un máximo de 150 palabras.

7.4. Abstract

El *Abstract* es una versión en idioma inglés del resumen estructurado, no una traducción literal y mucho menos una traducción realizada mediante programas de traducción automatizada.

7.5. Palabras clave

Las palabras clave son al menos cinco términos en inglés, con su correspondiente traducción al español, basados en el *Medical Subject Headings* (MeSH) de la *National Library of Medicine* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>), que reflejen el contenido del trabajo y sean de utilidad para su posterior indización y para su fácil hallazgo mediante buscadores electrónicos.

7.6. Texto

7.6.1. Trabajos originales

Cuando se trate de un **Trabajo original** el texto del manuscrito, claro y conciso, debe incluir: introducción, material y métodos, resultados y discusión.

7.6.1.1. La **Introducción** debe darle al lector una idea clara pero resumida sobre los antecedentes y sobre la importancia del problema que se va a tratar: ¿Qué se sabe? ¿Qué no se sabe? ¿Qué se pretende indagar en la presente investigación? En respuesta a esta última pregunta deben quedar claramente establecidos tanto el objetivo principal como los objetivos secundarios de la investigación, sin incluir datos ni conclusiones de la investigación.

7.6.1.2. En la sección de **Material y métodos** se describe aquella información que estaba disponible en el momento en que se dieron por consolidados el protocolo de la in-

vestigación y el plan de trabajo, sin incluir ninguno de los datos obtenidos durante el desarrollo de la investigación (estos datos forman parte de la sección de resultados).

Se deben describir claramente los **sujetos de estudio**: una población determinada observada de tal manera, una muestra de la población obtenida de tal manera con un grupo control obtenido de tal otra, unas colonias bacterianas cultivadas bajo tales condiciones, etc. describiendo siempre los criterios de inclusión y de exclusión.

Se deben describir también los instrumentos utilizados para estudiar dichos sujetos o para intervenir en los mismos adjuntando las referencias bibliográficas indispensables para que cualquiera que desee hacerlo pueda replicar el estudio. Los instrumentos pueden ser tecnológicos (equipos imagenológicos, aparatos de medición, dispositivos terapéuticos, etc. con el nombre del fabricante y la dirección entre paréntesis), sustancias químicas (bien sea utilizadas como reactivos o como fármacos, identificándolos de manera precisa con el nombre genérico, dosis y vía de administración) o instrumentos teóricos (métodos estadísticos, algoritmos de tratamiento, cuestionarios de evaluación cualitativa, etc.).

Los métodos estadísticos deben describirse con el detalle suficiente para que el lector que lo desee y tenga acceso a los datos pueda verificar los resultados.

7.6.1.3. En la sección de **Resultados** se describen los hallazgos de la investigación de manera secuencial y lógica, con la ayuda de tablas e ilustraciones, con énfasis en los resultados más importantes y sin repetir en las tablas o ilustraciones lo que ya se dijo en el texto.

7.6.1.4. La sección **Discusión** debe responder las siguientes preguntas: ¿Qué nuevos conocimientos se derivan de la presente investigación? ¿Cómo se correlacionan estos hallazgos con la mejor evidencia disponible a partir de otras investigaciones de características similares? ¿Cómo explicar las divergencias entre esta y otras investigaciones similares? ¿Qué limitaciones puede tener esta investigación? ¿Qué puntos deja sin resolver? ¿Qué nuevas investigaciones podrían arrojar luz sobre los problemas planteados por la presente?

7.6.2. Presentación de casos

Si se trata de una **Presentación de casos**, el manuscrito debe incluir: Introducción, Presentación del Caso y Discusión.

7.6.2.1. En la **Introducción** se debe hacer un resumen breve sobre la importancia del caso que se va a tratar, bien sea desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico, epidemiológico, etc.

7.6.2.2. En la **Presentación del caso** se debe resumir la historia clínica del paciente o los pacientes, con énfasis en los puntos del proceso de diagnóstico o del enfoque terapéutico que se quieran destacar.

7.6.2.3. La **Discusión** no debe convertirse, de ninguna mane-

ra, en una Revisión de Tema sino que debe responder a las siguientes preguntas: ¿Qué podemos aprender de este caso? ¿Cómo se correlacionan los hallazgos de este caso con la mejor evidencia disponible en la literatura en casos de características similares? ¿Cómo explicar las divergencias entre este caso y otras descripciones de casos similares? ¿Qué limitaciones puede haber tenido el estudio diagnóstico o la intervención terapéutica en este caso? ¿Qué puntos quedaron sin resolver? ¿Qué nuevas investigaciones podrían arrojar luz sobre los problemas planteados por este caso?

7.6.3. Revisión de tema, Metaanálisis o Actualización

Si se trata de una **Revisión de tema** o de un **Metaanálisis**, el manuscrito debe incluir: Introducción, Obtención de los datos, Resultados y Discusión.

7.6.3.1. En la **Introducción** se debe establecer el objetivo primario del artículo de revisión o del metaanálisis: ¿Qué se sabe sobre el tema?, ¿Qué no se sabe?, ¿Qué se pretende indagar en el presente estudio? En respuesta a esta última pregunta deben quedar claramente establecidos tanto el objetivo principal como los objetivos secundarios de la indagación.

7.6.3.2. En la **Obtención de los datos** se deben describir las fuentes de datos que fueron investigadas (archivos de investigaciones, bases de datos electrónicas, etc.), incluyendo las palabras clave utilizadas para hacer las búsquedas, las fechas de inclusión y las restricciones.

Se debe declarar también el número total de estudios obtenidos en la búsqueda y los criterios utilizados para seleccionar entre ellos los que finalmente se incluyeron en la revisión o en el metaanálisis.

Finalmente, se deben establecer las utilizadas para resumir los datos obtenidos de los estudios seleccionados y métodos para la aplicación de dichas guías.

7.6.3.3. En los **Resultados** se deben describir los principales datos arrojados por la revisión o el metaanálisis.

7.6.3.4. Las **Conclusiones** deben responder las siguientes preguntas: ¿Qué nuevos conocimientos o qué aplicaciones clínicas se derivan de la presente investigación? ¿Cómo se correlacionan estos hallazgos con la mejor evidencia disponible a partir de otras investigaciones de características similares? ¿Cómo explicar las divergencias entre esta y otras investigaciones similares? ¿Qué limitaciones puede tener esta investigación? ¿Qué puntos deja sin resolver? ¿Qué nuevas investigaciones podrían arrojar luz sobre los problemas planteados por la presente?

7.6.4. Historia de la endocrinología. Artículo o manuscrito que puede ser presentado en formato libre aunque deberá incluir un resumen y un cuerpo del artículo.

7.6.5. Cartas al editor

Si se trata de **Cartas al editor**, el manuscrito debe ser un texto de no más de 400 palabras con cinco referencias, in-

cluida la del artículo de la revista de la ACE que se quiere comentar.

7.7. Agradecimientos

En los **Agradecimientos** se pueden consignar los nombres de personas o instituciones que hayan contribuido a la producción del trabajo sin que su aporte pueda considerarse parte de la autoría del mismo (por ejemplo el aporte de muestras o el reclutamiento de pacientes o alguna forma de asesoría en el análisis estadístico o en el empleo de equipos o dispositivos electrónicos).

7.8. Referencias bibliográficas

Las **Referencias Bibliográficas** deben ir numeradas de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto. Las referencias citadas por primera vez en tablas o leyendas de figuras deben conservar la secuencia de las citadas en el texto.

Todo manuscrito deberá incluir al menos dos referencias de un artículo colombiano o latinoamericano sobre el tema. No se aceptan como referencias comunicaciones personales ni artículos en preparación o remitidos para publicación.

El estilo de citación de las referencias debe ser el recomendado en los *Requisitos uniformes para trabajos presentados a revistas biomédicas*, que en la actualidad corresponde al adoptado por la *National Library of Medicine* de los Estados Unidos de América y que, en caso de duda, se puede consultar de manera gratuita en el libro electrónico *Citing Medicine* en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>.

Cuando los autores son seis o menos se deben citar todos, pero si son siete o más se deben citar sólo los seis primeros y a continuación "et al". Si el autor es un grupo, al menos una persona debe acompañar el nombre del grupo, citando primero la persona. El nombre de la revista debe ir abreviado según estilo del *Index Medicus (List of Journals Indexed for MEDLINE)* (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt). La abreviatura de la revista de la ACE es: Rev ACE.

7.8.1. Artículos de revistas

Para el caso de **artículos de revistas** se deben citar: apellidos e iniciales del nombre de los autores, título completo del artículo, nombre abreviado de la revista, año de publicación, volumen, páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Davidoff F, for the Council of Science Editors Task Force on Authorship. Who's the author? Problems with biomedical authorship, and some possible solutions. *Science Editor*. 2000;23:111-9.

7.8.2. Libros y capítulos de libros

Para el caso de **libros** se deben citar: apellidos e iniciales del nombre de los autores, título del libro, edición (si es una edición diferente a la primera), traductor (si se trata

de una edición en un idioma diferente al del manuscrito original), ciudad, casa editorial, año, número total de páginas del libro. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Hippocrates. On Ancient Medicine. Schiefsky MJ, traductor. Leiden: Brill Academic Publishers; 2005. 418 p.

7.8.3. Capítulos de libros

Para el caso de **capítulos de libros** se deben citar: apellidos e iniciales del nombre de los autores del capítulo, título del capítulo, autores o editores del libro, título del libro, edición (si es una edición diferente a la primera), ciudad, casa editorial, año, páginas inicial y final del capítulo citado. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Van der Eijk PJ. Galen's use of the concept of <qualified experience> in his dietetic and pharmacological works. In: Debru A, editor. Galen on pharmacology: Phylosphy, History and Medicine. Leiden: Brill Academic Publishers; 1997. p. 35-58.

7.8.4. Artículos de revistas en formato electrónico

Para el caso de **artículos de revistas en formato electrónico** se deben citar: apellidos e iniciales de los autores, título, nombre abreviado de la revista en línea, año, fecha de la consulta electrónica, dirección de la página de la red en la que se realizó la consulta. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Davidoff F, for the Council of Science Editors Task Force on Authorship. Who's the author? Problems with biomedical authorship, and some possible solutions. Science Editor [Internet]. 2000 [consultado el 3 de junio de 2011];23:111-9. Disponible en: <http://www.councilscienceeditors.org/files/scienceeditor/v23n4p111-119.pdf>

En caso de dudas sobre cómo citar otro tipo de documentos (disertaciones, tesis, patentes, mapas, leyes, sentencias judiciales y otros documentos legales, videos, películas, audio, noticias en la prensa, programas de computador, etc.) recomendamos consultar el libro electrónico *Citing Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>).

7.9. Tablas

Las tablas y cuadros se denominan **Tablas** y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición en el texto. Cada tabla debe ir en una hoja separada, numerada con el número de orden de aparición secuencial en el texto (Tabla 1, Tabla 2, etc.). El título de la tabla debe ir en la parte superior de la misma y las notas explicativas en la parte inferior. En los encabezamientos de las columnas se deben anotar los símbolos de las unidades utiliza-

das. Si una tabla ha sido previamente publicada, debe venir acompañada del correspondiente permiso del editor original para la reproducción en la revista de la ACE y se debe dar crédito a la publicación original.

7.10. Figuras

Los diagramas de flujo, algoritmos, histogramas, curvas y gráficas estadísticas, esquemas, dibujos, fotografías, microfotografías, infografías y los segmentos de trazos de electrocardiogramas, electroencefalogramas, electromiogramas, etc. se denominan **Figuras**.

Cada figura debe ir en una hoja separada, numerada con el número de orden de aparición secuencial en el texto (Figura 1, Figura 2, etc.), con indicaciones sobre su orientación correcta (por ejemplo: este lado arriba) y, para el caso de las microfotografías, incluir siempre escalas de medición interna.

Sólo se admiten figuras en formato electrónico (PDF, DOC, PPT, JPG, GIF o TIF) con una resolución mínima de 300 dpi y un tamaño mínimo de 1.2 MB.

Las figuras deben ser originales y se da por sobreentendido que, al formar parte integral del manuscrito, el autor cede los derechos sobre las figuras a la revista de la ACE. Si una figura ha sido publicada previamente o si se trata de una modificación de una figura ya publicada, no sólo se debe dar crédito a la publicación original en el texto del manuscrito sino que, además, debe venir acompañada del correspondiente permiso del editor original para reproducirla en la revista de la ACE.

Si se utilizan fotografías de personas identificables, estas deben venir acompañadas del correspondiente permiso para su publicación.

7.11. Leyendas para las figuras

Las **leyendas para las figuras** deben ir en hojas separadas, una para cada figura, numeradas con el número de la figura correspondiente (Figura 1, Figura 2, etc.). Al final de las leyendas de microfotografías se deben indicar las técnicas, coloraciones y aumentos empleados.

*Este documento está basado en:

Indicaciones a los autores, (s.f), consultado el 01 de octubre de 2014. http://www.actamedicacolombiana.com/info_autores.php?d=Indicaciones%20para%20autores#req

Requisitos de uniformidad para los manuscritos enviados a revistas biomédicas: escritura y proceso editorial para la publicación de trabajos biomédicos (s.f), consultado el 03 de octubre de 2014. <http://www.revespcardiol.org/es/requisitos-uniformidad-los-manuscritos-enviados/articulo/13062920/>

ÍNDICE DE MATERIAS Y AUTORES

Volumen 6, números 1 al 4 del 2019

Editoriales

Diabetes, detección temprana para una enfermedad compleja

Luz Ángela Casas
Vol. 6, n.º 1, p. 4

La vitamina reina o la reina de las vitaminas

Ardila E
Vol. 6, n.º 2, p. 72

El trabajo en equipo y la ACE

Tovar H
Vol. 6, n.º 3, p. 152

Editorial

Rojas W
Vol. 6, n.º 4, p. 250

15º Congreso Colombiano de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Marta Elena Marín Grisales
Vol. 6, supl. 1, p. 4

Artículos originales

Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas del cáncer de tiroides en Colombia: serie de 1.096 pacientes

Edwin Antonio Wandurraga Sánchez, Lisseth Fernanda Marín Carrillo, Annie Katherine Natera Melo, Claudia Milena Gómez Giraldo, Freddy Niño Prato, Henry Mauricio Arenas Quintero, Rafael Castellanos Bueno, Néstor Alfonso López Pompey, Darío Arturo De La Portilla Maya, Karen Milena Fériz Bonelo, Alejandro Pinzón Tovar, Juan Pablo Dueñas Muñoz, Alin Abreu Lomba, Luis Felipe Fierro Maya, Juan Bernardo Pinzón Barco, José Luis Torres Grajales, Andrés Felipe Palacio Barrientos, Liseth Sánchez Orduz, Rafael Eduardo García Rey
Vol. 6, n.º 1, p. 5-12

Caracterización cineantropométrica de la población que acude a la Clínica Las Américas. Estudio observacional, retrospectivo

Rosero RJ, Polanco JP, Jaramillo A, Cossio I, Gómez AM, Atehortúa AM, Loaiza S, Palacio JI
Vol. 6, n.º 1, p. 13-21

Riesgo de diabetes y prediabetes en Manizales, estudio RIDIMA

Germán Camilo Giraldo González, Santiago José Morón Serrano, Daniel Fernando Giraldo Ceballos, María de los Ángeles Araque Coronado, Germán Camilo Duque Gallego, Nicolás Esteban Torres Riascos, Juanita González Escobar
Vol. 6, n.º 1, p. 22-29

Caracterización de los hallazgos histopatológicos de tumores hipofisarios y de la región selar en dos centros en Bucaramanga, Santander, entre 1992 y 2018

Juan Guillermo Sarmiento, María Paula Sarmiento, Laura Catalina Aguirre, Ludwing Joel Valero, Diana Katherine Saiz, Karoll Dayanna Aparicio, Jorge Luis Sanabria, Silvia Nathalia Gutiérrez, María Emma García, Isabel Cristina Bolívar
Vol. 6, n.º 1, p. 30-34

Comparación del comportamiento glucémico de cuatro fórmulas nutricionales específicas para diabéticos mediante el uso de monitoreo continuo de glucosa

Wandurraga EA, Marín LF, Galeano AM, Serrano-Gómez SE, Parra GA, Sarmiento JG
Vol. 6, n.º 2, p. 74-79

Prevalencia de hipocalcemia posttiroidectomía en cirugía de cáncer de tiroides

Mejía MG, Vega MP, Hakim JA
Vol. 6, n.º 2, p. 80-85

Factores de riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2 en población adulta. Barranquilla, Colombia

Rodríguez M, Mendoza MD
Vol. 6, n.º 2, p. 86-91

Predictores de recaída en carcinoma diferenciado de tiroides en Colombia: estudio multicéntrico

Marín LF, Torres JL, Wandurraga EA, Aristizábal C, Aristizábal N, Sylva DI, Ospina DC, Dueñas JP, Natera AK, Gómez CM, Rondón MA, Serrano-Gómez SE
Vol. 6, n.º 2, p. 92-100

Eficacia de dos inhibidores de la fosfodiesterasa 5 combinados con ginkgo biloba en la disfunción eréctil en hombres con enfermedades crónicas

Espitia FJ, Orozco L
Vol. 6, n.º 3, p. 155-163

Expresión del receptor de andrógenos relativa al receptor de estrógenos (AR/ER) y su correlación con una señal génica de proliferación en cáncer de seno ER-positivo

Rangel N, Aristizábal AF, Rondón M
Vol. 6, n.º 3, p. 164-170

Prevalencia del déficit de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de Armenia

Espitia FJ, Orozco L
Vol. 6, n.º 3, p. 171-177

VARIABLES HORMONALES Y BIOQUÍMICAS DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y SU CORRELACIÓN CON HOMBRES JÓVENES OBESOS Y NO OBESOS SIN DIABETES

Romero MC, Sierra SF, Rincón JD, Martínez LA, Pulido JC, Maldonado LM, Franco R, Arteaga JM, Alzate JP, Camino JE
Vol. 6, n.º 3, p. 178-187

Histopatología testicular de ratas BIOU: Wistar expuestas a malatión

Serrano R, Hernández GA, Hung S, Lozano R, Paoli M, Gómez R
Vol. 6, n.º 4, p. 252-259

Prevalencia y caracterización clínica del hipotiroidismo, en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014-2017

Espitia FJ, Orozco L
Vol. 6, n.º 4, p. 260-269

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus en los servicios de urgencias de dos hospitales de Bogotá, 2015-2017

Chaves W, Martínez L, Díaz D, Hernández D, Sanabria M
Vol. 6, n.º 4, p. 270-277

Ejercicio físico de alta intensidad como método de tratamiento para mejorar los niveles glucémicos en el paciente diabético

Pereira JE, Peñaranda DG, Pereira R, Pereira P, Mijangos AD
Vol. 6, n.º 4, p. 278-293

Artículos de revisión

Tratamiento del hipoparatiroidismo con hormona paratiroidea

Esteban Cardona, Carlos Alfonso Builes-Barrera, Alejandro Román-González
Vol. 6, n.º 1, p. 35-41

Hipocalcemia refractaria como manifestación clínica de síndrome de Cushing ectópico: a propósito de dos casos y revisión de la literatura

Coronel Restrepo N, Mejía Zuluaga M, Aristizábal N, Torres Grajales JL
Vol. 6, n.º 1, p. 42-50

Acercamiento actualizado a la fisiopatología, clasificación y genética del síndrome de ovarios poliquísticos

Orrego A
Vol. 6, n.º 2, p. 101-106

Gonadotropina coriónica humana, una hormona versátil y un marcador tumoral esencial en cáncer testicular de células germinales no seminomatosas

Marchán JC
Vol. 6, n.º 2, p. 107-113

Tuberculosis y vitamina D: una relación intrigante

Ramírez-Ramos CF, Salamanca-Montilla JF, Correa S, Torres-Restrepo JM, Ramírez-Méndez DA, Rivera-Marín JD, Pinzón-Tovar A, Lastra-González G
Vol. 6, n.º 2, p. 114-120

Diagnóstico y manejo de la apoplejía hipofisaria

Orrego A, Jácome A
Vol. 6, n.º 3, p. 188-198

Diabetes y pie diabético: una problemática mundial abordada desde la fisioterapia

Arroyo LD, Burbano JJ
Vol. 6, n.º 3, p. 199-209

Orbitopatía tiroidea: protocolo de manejo basado en revisión de la evidencia

Gómez C, Imitola A, Taboada LB, Henao DC, Marín LF, Camargo J, Kattath L, Fonseca C, Colón C, Ascner P
Vol. 6, n.º 3, p. 210-217

Neuropatía autonómica cardíaca diabética

González J, Castaño O, Duque M
Vol. 6, n.º 4, p. 294-299

Osteomalacia: desde la sospecha clínica al tratamiento: revisión del tema

Duque V, Barrera N, Gómez J, Guerra V, Ceballos L, Aristizábal N
Vol. 6, n.º 4, p. 300-307

Nuevos tratamientos médicos para el cáncer medular de tiroides

Román-González A, Mejía S, Zapata M
Vol. 6, n.º 4, p. 308-313

Historia de la endocrinología

Historia clínica de Henri de Toulouse-Lautrec

Enrique Ardila
Vol. 6, n.º 1, p. 51-54

Percepción de las funciones testiculares no reproductivas antes de la testosterona: mitos y realidades

Jácome A

Vol. 6, n.º 2, p. 133-140

Descubrimiento de la testosterona

Jácome A

Vol. 6, n.º 3, p. 231-235

Calciferoles: las hormonas del momento

Jácome A

Vol. 6, n.º 4, p. 320-327

Páginas del residente

Hiper glucemia inducida por glucocorticoides en el paciente hospitalizado: enfoque y manejo

Rossanna Tous Lopera, Andrés Felipe Coy Barrera, William Rojas García

Vol. 6, n.º 1, p. 55-61

Metabolismo óseo, osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal en adultos

Duque JJ, Moreno DC, Arteaga JM, Franco R.

Vol. 6, n.º 2, p. 127-132

Presentación atípica de una tiroiditis supurativa en una paciente inmunocompetente con compromiso vascular (síndrome de Lemierre)

Rojas W, Tovar H, Vargas JJ, Tous R

Vol. 6, n.º 3, p. 218-227

Adenoma corticotropo silente: reporte de caso

Gómez C, Taboada L

Vol. 6, n.º 4, p. 314-319

Reportes de casos

Hipertiroidismo secundario a coriocarcinoma metastásico, reporte de caso

Parra GA; Bolívar IC; Molina JF; García JA; Guevara H

Vol. 6, n.º 2, p. 121-126

Variante C.113 C>T (P.SER 38PHE) de significado incierto asociada con caso típico de MEN1

Vargas Y.

Vol. 6, n.º 3, p. 228-230

Carta al editor

Descubrimiento de la testosterona

Jácome A

Vol. 6, n.º 4, p. 328-329

Obituario

Doctor Rafael Gómez Cuevas

Jácome A

Vol. 6, n.º 2, p. 141

15.º CONGRESO COLOMBIANO DE ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y METABOLISMO

Resúmenes de las conferencias

Análogos del GLP-1

Yadira Villalba Yabrudy

Vol. 6, supl. 1, p. 5

Combinaciones de nuevos fármacos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Sharona Azriel

Vol. 6, supl. 1, p. 5-6

El perfil ambulatorio de glucosa: el nuevo estándar para el manejo de la diabetes

Mahmood Kazemi

Vol. 6, supl. 1, p. 6-7

Implementación práctica de un modelo matemático en diabetes

Alex Ramírez Rincón

Vol. 6, supl. 1, p. 7-9

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2): ¿cambiaron las reglas del juego en diabetes?

Orlando Carlos Castañeda López

Vol. 6, supl. 1, p. 9

Modelando la homeostasis de la glucosa desde la fenomenología

Carlos Esteban Builes Montaña

Vol. 6, supl. 1, p. 9-10

Disforias de género impuestas u obligadas: crónica (fábula y moraleja): entre la salud mental y el funcionamiento orgánico biogenético

Silvia Cristina Chahín Ferreyra

Vol. 6, supl. 1, p. 11-12

Transición en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Juan José Ramírez Jiménez

Vol. 6, supl. 1, p. 13-14

Hiperplasia congénita de suprarrenales

Mauricio Coll Barrios

Vol. 6, supl. 1, p. 14-15

Manejo del paciente con Klinefelter y Turner

Martín Toro R.

Vol. 6, supl. 1, p. 16

Elección de la primera línea de tratamiento en tumores neuroendócrinos (TNE) enteropancreáticos de bajo grado en estado avanzado

Gloria Garavito

Vol. 6, supl. 1, p. 17

Enfoque terapéutico de adenomas no funcionantes (ANF)

Karina Danilowicz

Vol. 6, supl. 1, p. 17-18

Hiperaldosteronismo primario

Carlos Alfonso Builes Barrera

Vol. 6, supl. 1, p. 18-19

Hipopituitarismo: causas y suplencia

Alejandro Pinzón Tovar

Vol. 6, supl. 1, p. 20-21

Insuficiencia adrenal primaria (IAP), diagnóstico y tratamiento

Doly Nubia Pantoja Guerrero

Vol. 6, supl. 1, p. 21-23

Metas en el manejo del paciente con acromegalia

Karina Danilowicz

Vol. 6, supl. 1, p. 23

Estrategias comportamentales para mejorar la adherencia al tratamiento a largo plazo de la obesidad

Stella Guerrero Duque

Vol. 6, supl. 1, p. 24

Fisiología del colesterol y el papel de la PCSK9

Alejandro Román González

Vol. 6, supl. 1, p. 24-26

Orbitopatía tiroidea: conceptos básicos y diagnóstico clínico

Helena M. Coy Villamil

Vol. 6, supl. 1, p. 26-28

¿Cuándo un nódulo tiroideo es sospechoso?

John Jairo Duque Ossman

Vol. 6, supl. 1, p. 29-30

Estratificación dinámica del riesgo en el cáncer de tiroides

Natalia Aristizábal Henao

Vol. 6, supl. 1, p. 30-31

Factores de riesgo de recaída en el cáncer diferenciado de tiroides

Gloria Garavito

Vol. 6, supl. 1, p. 32

Orbitopatía tiroidea: herramientas e imágenes en el diagnóstico

Helena M. Coy Villamil

Vol. 6, supl. 1, p. 32-33

Hipotiroidismo en el embarazo: la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en el diagnóstico y el tratamiento

Natalia Aristizábal Henao

Vol. 6, supl. 1, p. 33-34

Hipotiroidismo subclínico (HSC): nuevos estudios, viejas advertencias

Harold H. García Touché

Vol. 6, supl. 1, p. 35-36

Inhibidores de la tirosina cinasa en el cáncer de tiroides

Alejandro Román González

Vol. 6, supl. 1, p. 36-37

SPECT/CT en el cáncer de tiroides

Amelia de los Reyes

Vol. 6, supl. 1, p. 38

Impacto tiroideo de la disrupción endocrina

Amanda Páez Talero

Vol. 6, supl. 1, p. 39-40

Disruptores endocrinos y cerebro ¿hay alguna asociación patológica?

Maritza Pérez Mayorga

Vol. 6, supl. 1, p. 40-41

Endocrinología del estrés

Manuel Alberto Pérez Mazorra

Vol. 6, supl. 1, p. 42-43

La microbiota en la endocrinología

Sandra Mora Thiriez

Vol. 6, supl. 1, p. 43-44

Proceso de disruptores: del ambiente al epigenoma

Fernando Lizcano

Vol. 6, supl. 1, p. 44-45

Riesgo de cáncer de mama y de trombosis venosa profunda con la terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Alejandro Pinzón Tovar

Vol. 6, supl. 1, p. 46-47

Uso de testosterona en el hipogonadismo masculino

Leyda Yormary Martínez

Vol. 6, supl. 1, p. 47-48

Trabajos de investigación

Diabetes

Presentación oral

Aplicación de técnicas de inteligencia artificial para la estimación de insulina basal en pacientes con bomba de insulina

Seudónimo: Redes en Diabetes

Vol. 6, supl. 1, p. 49

Presentación oral

Asociación entre la obesidad y la depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Seudónimo: Juan Pablo

Vol. 6, supl. 1, p. 50

Presentación oral

Control glucémico e hipoglucemia en pacientes tratados con terapia de bomba de infusión de insulina: estudio observacional

Seudónimo: Cabomba

Vol. 6, supl. 1, p. 50-51

Presentación oral

Factores de riesgo asociados a la diabetes *de novo* postrasplante entre los trasplantados renales de una institución de alta complejidad en Colombia entre 1995-2014

Seudónimo: Angelamvc

Vol. 6, supl. 1, p. 51-52

Presentación oral

Nivel de autocuidado y riesgo de pie diabético en usuarios de un servicio de salud del municipio de Palmira en 2018

Seudónimo: Burbano, J. I.

Vol. 6, supl. 1, p. 52-54

Presentación oral

Prescripción de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4): indicación e impacto en la

hemoglobina glucosilada en un hospital de primer nivel de Colombia

Seudónimo: Achote

Vol. 6, supl. 1, p. 55

Presentación oral

Prevalencia de los factores de riesgo asociados a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en Colombia: análisis secundario del estudio PURE

Seudónimo: Apollonius de Memphis

Vol. 6, supl. 1, p. 55-56

Presentación oral

Prevalencia de lipodistrofia en adultos colombianos con diabetes mellitus tipo 1 y 2 (DM1 y 2)

Seudónimo: Madega

Vol. 6, supl. 1, p. 56

Presentación oral

Prevención de eventos cardiovasculares en la población colombiana con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) durante el último trimestre de 2008 y 2018

Seudónimo: Saturno

Vol. 6, supl. 1, p. 57

Póster

Adulto mayor con diabetes y caídas a repetición: factores asociados, análisis secundario del estudio SABE Colombia

Morros E, Venegas LC, Vargas MP, Chacón E, Chavarro D, Cano CA

Vol. 6, supl. 1, p. 67

Póster

Análisis comparativo entre pruebas clínicas y pruebas electrofisiológicas para la detección de neuropatía diabética en pacientes del servicio electrodiagnóstico de la Clínica Somefyr en 2018

Pineda LO, Peña AA, Monroy MA

Vol. 6, supl. 1, p. 67-68

Póster

Conocimiento, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en colombianos de 35-70 años: estudio PURE

García LM, Alvernia MJ, Camacho PA, Uribe S, Pérez M, López Jaramillo P

Vol. 6, supl. 1, p. 68

Póster

Consumo de hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la costa atlántica colombiana

Fernández JC, Orjuela LT, Ospina JD, Amézquita MA

Vol. 6, supl. 1, p. 68

Póster

Determinantes de la prevalencia de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en Colombia: estudio PURE

Alvernia MJ, García M, Camacho PA, Uribe S, Pérez M, López Jaramillo P

Vol. 6, supl. 1, p. 69

Póster

Dulaglutide Has Higher Adherence and Persistence Than Liraglutide and Exenatide Once-Weekly: 1-Year Follow-Up from United States Real-World Data

Landó LF, Mody R, Huang Q, Yu M, Zhao R, Patel H, Grabner M, Florez S (Non-author Presenter)

Vol. 6, supl. 1, p. 69

Póster

Efecto hipoglucemiante de *Anacardium occidentale L* como posible tratamiento en pacientes con diabetes mellitus

Parga CH, Tapia AD, Botero AC, Brito JE, De las Salas M, Fruto AC, Padilla J, Perea SS, Rosado CJ, Santodomingo NE, Calonge CD

Vol. 6, supl. 1, p. 70

Póster

Efecto de una intervención educativa en el conocimiento de la enfermedad del paciente con diabetes mellitus hospitalizado

Rojas N, Saldarriaga M, Builes CE, Arango CM, Prieto C, Jaramillo C

Vol. 6, supl. 1, p. 70

Póster

Gestión individualizada del riesgo en población diabética de Javesalud: experiencia de atención centrada en la persona en cuidado ambulatorio

Gordon SG, Páez PL, Castro DF, Robayo CX

Vol. 6, supl. 1, p. 70-71

Póster

Hiperglucemia severa de difícil manejo: síndrome de resistencia a los análogos de insulina

Pino JJ, Monsalve C, Aristizábal N

Vol. 6, supl. 1, p. 71

Póster

Lesser Estimated Glomerular Filtration Rate Decline with Dulaglutide Regardless of Weight Changes in People with Type 2 Diabetes and Moderate to Severe Chronic Kidney Disease

Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward BD, Botros FT, Florez S (Non-author Presenter)

Vol. 6, supl. 1, p. 71-72

Póster

Modelo matemático de la homeostasis de la glucosa: una mirada al comportamiento de pacientes con diabetes tipo 1

Ruiz N, Colorado V, Lema L, Builes CE

Vol. 6, supl. 1, p. 72

Póster

Modelo semifísico de base fenomenológica del rol del páncreas en la homeostasis de la glucosa en humanos

Dávila MA, Tutalcha HA, Lema L, Builes CE

Vol. 6, supl. 1, p. 72

Póster

Nivel de adherencia a los tratamientos no farmacológicos de pacientes con diabetes mellitus, Barranquilla, 2017

Amador E, Montealegre L, Arteta M, De Oro C, Navarro G

Vol. 6, supl. 1, p. 73

Póster

Niveles de vitamina B₁₂ en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con metformina

Gómez JM, Laverde LA, González S, Penagos K, Rincón P, Tafurt Y

Vol. 6, supl. 1, p. 73

Póster

Prediabetes, una condición frecuente en el ámbito hospitalario

Mejía HJ, Figueroa CL, Rodríguez RM, Romero DG, Gualdrón V, Sánchez D, Woolgrove M

Vol. 6, supl. 1, p. 73-74

Póster

Registro colombiano de pacientes con diabetes tipo 2

Reynales H, Castaño DM

Vol. 6, supl. 1, p. 74

Póster

Relación entre la severidad del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHOS) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Mendoza T, Parra LA

Vol. 6, supl. 1, p. 74-75

Póster

Resultados en hospitalización y mortalidad por causa médica de la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Guzmán G, Iriarte MB, Ortega S, Ortiz D, Pardo N, Plaza E, Tavares A, Martínez V

Vol. 6, supl. 1, p. 75

Póster

Trasplante único de páncreas para paciente diabética tipo 1: reporte de un caso

Guzmán GE, Martínez V, Durán CE, Manzi E, Mesa L, Schweineberg J, Posada JG, Villegas JI, Caicedo LA
Vol. 6, supl. 1, p. 75-76

Póster

Uso de agonistas del receptor de GLP1 para el tratamiento de la diabetes mellitus: experiencia de la vida real

Builes CE, Rojas N, Prieto C, Arango CM, Gutiérrez J, Saldarriaga M, Granados EJ
Vol. 6, supl. 1, p. 76

Trabajos de investigación
Endocrinología pediátrica

Póster

Determinación de los factores de riesgo en niños y jóvenes de la institución educativa Gimnasio Campestre Marie Curie para el desarrollo de dislipidemias, Bogotá D. C., 2018

Moscoso JM, Madrigal LJ
Vol. 6, supl. 1, p. 76-77

Póster

Espectro clínico de una serie de prolactinomas en pediatría

Suárez DV, Guzmán EC, Jaramillo JA, Lopera MV, Toro M
Vol. 6, supl. 1, p. 77

Póster

Estado nutricional y riesgo en el metabolismo óseo de niñas escolares en Pasto

Ramírez Prada D, Zafrilla P, Granja MA, Arévalo AC, Cerdá B
Vol. 6, supl. 1, p. 77-78

Póster

Síndrome metabólico y sus componentes individuales, según el sexo y criterios de definición en una cohorte de niños y adolescentes de Bucaramanga

Serrano N, Villa-Roel C, Gamboa-Delgado EM, Quintero-Lesmes DC
Vol. 6, supl. 1, p. 78

Póster

Valoración de estilos de vida saludable de una población escolar de estrato medio en la ciudad de Bogotá D. C.

Cajiao V, Rodríguez S, Castro LP, Prieto C, Munar L, Aivasovsky I, Celis LG, Russi A
Vol. 6, supl. 1, p. 78-79

Trabajos de investigación
Hipófisis y suprarrenales

Póster

52 semanas de tratamiento con análogos de somatostatina: respuesta bioquímica y tamaño tumoral en pacientes con acromegalia

Abreu A, Osorio CV, Salgado CA, Ramírez A, Barakat S, Carvajal R
Vol. 6, supl. 1, p. 79

Póster

Carcinoma adrenocortical con ACTH elevada: reporte de caso

Fierro F, Fuentes O, Coy AF
Vol. 6, supl. 1, p. 79-80

Póster

Diabetes no controlada, Cushing incidental. Reporte de caso

Jaramillo A, Mejía H
Vol. 6, supl. 1, p. 80

Póster

Fiebre de origen desconocido (FOD) secundaria a feocromocitoma

González AM, Fierro LF, Muñoz JD, Bermúdez LN, Guzmán JD, Vanegas JJ
Vol. 6, supl. 1, p. 80-81

Póster

Hallazgos de patología suprarrenal en autopsias en el departamento de patología del Hospital Universitario de Santander, 2012-2018

Mantilla AF, Lozano JF, Padilla LE, Mantilla JC
Vol. 6, supl. 1, p. 81

Póster

Hipofisitis por IgG4: reporte de un caso

Guzmán G, Hormaza A, Martínez V, Ortega S, Ortiz D
Vol. 6, supl. 1, p. 81

Póster

Hiponatremia por insuficiencia suprarrenal secundaria. Una serie de casos de un hospital universitario de tercer nivel en Pereira, Colombia

Guzmán ES, Giraldo J, Medina DA, Forero JE, Alzate JA, Vallejo S
Vol. 6, supl. 1, p. 82

Póster

Linfoma de células B grande difuso que se presentó con infiltración hipofisaria, hipopituitarismo y compromiso del nervio oculomotor. Reporte de caso

Arias D, Revelo S, Forero JE, Vallejo J
Vol. 6, supl. 1, p. 82

Póster

Supervivencia de pacientes con tumores neuroendocrinos en un hospital de tercer nivel, 2012-2017

Pinzón A, Jiménez CE, Mondragón AE, Gutiérrez Y, García HA

Vol. 6, supl. 1, p. 83

Póster

Pegvisomant, un último recurso en acromegalia no respondedora al manejo medicoquirúrgico inicial: reporte de caso

Sánchez PE, Rojas W, Tovar H

Vol. 6, supl. 1, p. 83

Póster

Prolactinoma abscedado: absceso hipofisario asociado a un macroadenoma productor de prolactina. Importancia clínica y diagnóstica de las secuencias de resonancia en lesiones selares. Reporte de caso

Torres JL, Vargas MA, Coronel N, Aristizábal N

Vol. 6, supl. 1, p. 83-84

Póster

Síndrome de Cushing de difícil diagnóstico secundario al uso de un "producto naturista" para los dolores articulares y musculares

Fierro LF, González AM, Álvarez MA, Moreno GA, Rodríguez S, Tarquino D

Vol. 6, supl. 1, p. 84

Póster

Síndrome de Cushing, comportamiento posterior al tratamiento

Salgado CA, Muñoz JP, Bedoya V, Osorio CV, Tabares AA, Abreu A

Vol. 6, supl. 1, p. 84-85

Trabajos de investigación Metabolismo óseo

Presentación oral

Niveles de 25-hidroxivitamina D en una población estudiantil universitaria de Armenia, Colombia

Seudónimo: LJPV, DCG, OANC

Vol. 6, supl. 1, p. 57-58

Presentación oral

Niveles de vitamina D séricos y en lavado broncoalveolar en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar

Seudónimo: Vitaminadbal

Vol. 6, supl. 1, p. 58-59

Póster

Bajos niveles de vitamina D y su relación con la alteración de lípidos sanguíneos en mujeres posmenopáusicas de 2 municipios del departamento del Atlántico

Becerra JE, Rebolledo RC, Pabón AC, Suárez M, Sarmiento LA

Vol. 6, supl. 1, p. 85

Póster

Déficit de vitamina D en hombres y mujeres con deseo sexual hipoactivo. Estudio de prevalencia

Espitia F, Orozco L

Vol. 6, supl. 1, p. 85-86

Póster

Determinación del consumo diario de calcio en la población colombiana

Arenas HM, Arias D, López VJ, Arias DR

Vol. 6, supl. 1, p. 86

Póster

Efficacy of Teriparatide Compared with Risedronate on Frax®-Defined Major Osteoporotic Fractures: a Post-Hoc Analysis of the VERO Clinical Trial

Body JJ, Marin F, Geusens P, Zerbini C, Fahrleitner-Pammer A, Moericke R, Casado E, Stepan JJ, Minisola S, Lespessailles E, López-Romero P, Kendler DL, Florez S (Presenter Only)

Vol. 6, supl. 1, p. 86-87

Póster

Osteoporosis y baja masa ósea en mediciones de densitometría en Villavicencio, Meta, durante el 2018

Rosero FO, Garcés H, Beltrán A, Guerrero JF, Escobar LM,

Galeano D, Karanauskas S

Vol. 6, supl. 1, p. 87

Póster

Osteoporosis, sarcopenia y correlación entre SARC-F y masa muscular por DXA en población colombiana: estudio piloto

Castrillón MP, Flórez AM, Vergara JE, Roa A, Quintero J, Parra G, Garay J, Cadena M

Vol. 6, supl. 1, p. 87-88

Póster

Patient Characteristics and Fracture Outcomes in Patients Previously Treated with Bisphosphonates or Treatment-Naïve in The Teriparatide Versus Risedronate VERO Clinical Trial

Hadji P, Marin F, Kendler DL, Geusens P, Russo L, Malouf J,

Lakatos P, Minisola S, López-Romero P, Fahrleitner-Pammer A, Florez S (Presenter Only)

Vol. 6, supl. 1, p. 88

Póster

Prevalencia del déficit de vitamina D y factores de riesgo asociados en gestantes del Quindío

Espitia F, Orozco L

Vol. 6, supl. 1, p. 89

Póster

Prevalencia del déficit de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de Armenia

Espitia F, Orozco Santiago L

Vol. 6, supl. 1, p. 89

Póster

Relación entre el índice TG/HDL-C, la resistencia a la insulina y la vitamina D sérica en mujeres posmenopáusicas del departamento del Atlántico, Colombia

Sarmiento L, Becerra JE, Rebolledo R, Suárez M, Barragán M, Sánchez L

Vol. 6, supl. 1, p. 89-90

Póster

Tabaquismo y vitamina D: una vía a la fragilidad

Pérez MU, Patiño D, Borda MG

Vol. 6, supl. 1, p. 92

Trabajos de investigación Obesidad y lípidos

Presentación oral

Análisis del contenido graso intrahepático por absorciometría de energía dual de rayos X (DXA) y su relación con los hallazgos ecográficos

Seudónimo: DXA-hepato

Vol. 6, supl. 1, p. 59

Presentación oral

Efectos de la obesidad materna sobre las características morfométricas de la placenta y el peso neonatal.

Prueba piloto

Seudónimo: Yhomar 2019

Vol. 6, supl. 1, p. 60

Presentación oral

Frecuencia del síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis en un centro de alta complejidad (noviembre 2017-mayo 2018)

Seudónimo: PSORIASIS-RCV-SM

Vol. 6, supl. 1, p. 60-61

Presentación oral

La relación de obesidad y baja fuerza de agarre u obesidad sarcopénica como predictor de la presencia de diabetes mellitus 2 (DM2)

Seudónimo: Diógenes de Sinope

Vol. 6, supl. 1, p. 61

Póster

Asociación entre algunas alteraciones metabólicas y la mala calidad seminal en hombres sobrepeso y obesos infértiles

Carmenate JV, Cabrera E, Monteagudo G, González N, González R, Vicens C, Charara M, González P, Rodríguez L

Vol. 6, supl. 1, p. 91

Póster

Caracterización de pacientes y resultados de la cirugía bariátrica como tratamiento de obesidad en el Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia, de octubre de 2014 hasta febrero de 2019

Abella LM, Sterling DK, García AF, Santrich M, Arias RH, Vélez JP, Abreu A

Vol. 6, supl. 1, p. 91-92

Póster

Descripción del comportamiento del peso de un grupo de mujeres con cáncer de mama después del tratamiento

Herrera GA, Insuasty JS, Rodríguez R, Reyes D, Rueda J, Martínez NA

Vol. 6, supl. 1, p. 92

Póster

Efecto de la dieta intermitente frente a la continua en sobrepeso/obesidad en adultos: una revisión sistemática exploratoria y metaanálisis

Miranda P

Vol. 6, supl. 1, p. 92

Póster

Estrategias legislativas para la prevención de la obesidad en la población adulta colombiana: propuesta de mejoramiento

Cajiao V, Rodríguez S, Dávila V, Castro LP, Celis LG, Castiblanco HE, Russi A

Vol. 6, supl. 1, p. 92-93

Póster

Evaluación de factores de riesgo cardiovascular en mujeres de 12 a 25 años en Bogotá D. C., Colombia, para la implementación de programas de prevención primaria

Moscoso JM, Camelo AM

Vol. 6, supl. 1, p. 93

Póster

Frecuencia del síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas de cuatro municipios del departamento del Atlántico, Colombia

Rebolledo R, Ortega N, Becerra J, Sarmiento L

Vol. 6, supl. 1, p. 93-94

Póster

Frecuencia de sobrepeso y obesidad en mujeres posmenopáusicas del municipio de Santo Tomás, Atlántico, y su relación con el perfil lipídico

Becerra JE, Sarmiento LA, Sánchez LP, Figueroa DA, Rebolledo RC

Vol. 6, supl. 1, p. 94

Póster

Liraglutida como manejo de pacientes con pérdida de peso inadecuada posterior a manga gástrica

Sterling DK, Abella LM, García AF, Santrich M, Abreu A

Vol. 6, supl. 1, p. 94-95

Póster

Liraglutida como tratamiento farmacológico para perder peso en pacientes poscirugía bariátrica

Daguer SA, Rojas EY

Vol. 6, supl. 1, p. 95

Póster

Nivel de sobrepeso/obesidad en estudiantes de medicina con sobrepeso/obesidad y su relación con el nivel de actividad física

Prado DG, Tabares SA, Messa MC, Revelo FJ, Murcia A, López AL

Vol. 6, supl. 1, p. 95

Trabajos de investigación Tiroides

Presentación oral

Cambios en el perfil tiroideo de la gestante obesa

Seudónimo: Linis

Vol. 6, supl. 1, p. 62

Presentación oral

Characteristics of Patients with Thyroid Cancer Evaluated by positron Emission Tomography in Imbanaco Medical Center

Pseudonym: PET

Vol. 6, supl. 1, p. 62

Presentación oral

Prevalencia del hipotiroidismo y caracterización clínica en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014-2017: estudio transversal

Seudónimo: Negroncho 1

Vol. 6, supl. 1, p. 63

Presentación oral

Proyecto genoma del cáncer en Colombia: análisis genético multinivel del cáncer papilar de tiroides (CPT)

Seudónimo: GOMAVI2019

Vol. 6, supl. 1, p. 63-64

Póster

Ablación por radiofrecuencia de nódulos benignos de la tiroides: seguridad y eficacia hasta por 1 año en 25 pacientes

Hernández E, Forero OM, Herrera DF

Vol. 6, supl. 1, p. 96

Póster

Agranulocitosis inducida por metimazol: reporte de casos. Importancia de la detección temprana

Vargas, Silva MA, Coronel N, López N

Vol. 6, supl. 1, p. 96

Póster

Asociación de hipo- e hipertiroidismo con falla cardíaca

Barakat S, Ramírez A, Bernal W, Abreu A, Casanova M

Vol. 6, supl. 1, p. 97

Póster

Biopsia de aspiración con aguja fina en el diagnóstico de tiroiditis subaguda granulomatosa de De Quervain, serie de casos de 1996 a 2014

Montoya D, Vargas MA, Coronel N, Ramírez A, Vélez A, Aristizábal N, Torres JL, Palacio A, Botero JF

Vol. 6, supl. 1, p. 97

Póster

Bradycardia sinusal extrema en hipotiroidismo autoinmunitario, tiroiditis atrófica: reporte de caso

Mejía HJ, Rodríguez L, Rangel KL, Rangel DA

Vol. 6, supl. 1, p. 97-98

Póster

Carcinoma de paratiroides: reporte de un caso

Quintero ML, Suárez L, Morales K, Peña J

Vol. 6, supl. 1, p. 98

Póster

Caso probable de metástasis cardíaca de carcinoma anaplásico de tiroides

Zea J, Román A, Londoño S

Vol. 6, supl. 1, p. 98-99

Póster

Determinación del volumen tiroideo medido por ecografía en Pereira, Risaralda

Arenas HM, López VJ

Vol. 6, supl. 1, p. 99

Póster

Hiperparatiroidismo primario en mujeres posmenopáusicas

Tascón BN

Vol. 6, supl. 1, p. 99

Póster

Hipertiroidismo gestacional transitorio: a propósito de dos casos

Vallejo S, Forero J, Oyola K

Vol. 6, supl. 1, p. 100

Póster

Hipotiroidismo y micosis fungoide: una asociación inusual

Saldarriaga LM, Bolaños OF

Vol. 6, supl. 1, p. 100

Póster

Plasmaféresis en tirotoxicosis y tormenta tiroidea como terapia puente para el manejo quirúrgico definitivo

Aristizábal N, Coronel N, Vargas MA, Monsalve C, Torres JL, Arango CM, Prieto C, Builes CE

Vol. 6, supl. 1, p. 101

Póster

Tiroiditis supurativa con compromiso vascular en una paciente inmunocompetente (síndrome de Lemierre)

Botero G, Méndez J, Benavides J, Tous R, Mejía M, Rojas W

Vol. 6, supl. 1, p. 101

Póster

Tocilizumab en orbitopatía distiroidea corticorresistente: serie de casos de un último recurso

Sánchez PE, Coy AF, Sierra A, Rojas W

Vol. 6, supl. 1, p. 101-102

Póster

Caracterización de pacientes con tirotoxicosis severa y tormenta tiroidea, Fundación Valle del Lili, 2011-2017

Martínez V, Arango LG, García L, Martínez JJ, Guzmán G

Vol. 6, supl. 1, p. 102

Póster

Utilidad de adicionar biopsia por congelación a la aspiración con aguja fina en pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides

Builes CE, Villa CA, Zapata NZ, Rojas N

Vol. 6, supl. 1, p. 102-104

**Trabajos de investigación
Misceláneos**

Presentación oral

Consumo de azúcar y eventos cardiovasculares mayores.

Revisión sistemática de la literatura

Seudónimo: azúarcerebrocorazón

Vol. 6, supl. 1, p. 64

Presentación oral

Evaluación de la eficacia de dos terapias estrogénicas locales más un lubricante vaginal, para el control de los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia

Seudónimo: Negroncho 2

Vol. 6, supl. 1, p. 65

Presentación oral

Evolución de los parámetros de espermograma en un instituto de fertilidad de Pereira, Risaralda en el período 2004-2018

Seudónimo: Espermatozoides

Vol. 6, supl. 1, p. 65-66

Presentación oral

Tibolona versus estrógenos conjugados de equino combinados con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres en climaterio. Un ensayo clínico aleatorizado

Seudónimo: Negroncho 3

Vol. 6, supl. 1, p. 66

Póster

Amenorrea primaria e hiposmia: diagnóstico tardío del síndrome de Kallmann en una mujer

Ramírez A, Tatal L, Barakat S, Abreu A

Vol. 6, supl. 1, p. 104

Póster

Análisis de la dinámica de las variables morfológicas y de actividad física en estudiantes de Medicina. Estudio comparativo

Flórez V, Klinger H, Sánchez JJ, López AL

Vol. 6, supl. 1, p. 104-105

Póster

Cambios en la composición corporal y fuerza prensil en mujeres con programa de ejercicio bifásico con reacondicionamiento aeróbico y desadaptación muscular progresiva: presentación de una serie de casos

Palacio JI, Polanco JP, Jaramillo A, Rosero RJ

Vol. 6, supl. 1, p. 105

Póster

Caracterización de los cambios funcionales positivos con el entrenamiento en un grupo de atletismo de élite categoría máster en Valle del Cauca, Colombia

Revelo FJ, Tabares SA, Messa MC, Prado DG, Murcia A, López AL

Vol. 6, supl. 1, p. 105-106

Póster

Caracterización del paciente sometido a flebotomía terapéutica y su relación con alteraciones endocrinológicas. Caso: banco de sangre nacional

Collazos YE

Vol. 6, supl. 1, p. 106

Póster

Efecto de los plaguicidas usados en cultivos de fresa, como posibles disruptores endocrinos: revisión bibliográfica

Tovar DG, Romero ED, Gutiérrez JC

Vol. 6, supl. 1, p. 106

Póster

Estruma ovárico maligno: ¿neoplasia primaria o metástasis? Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dueñas JP, Coronel N, Vargas MA, Aristizábal N, Torres JL,

Botero JF, Echeverri LM, Martelo A

Vol. 6, supl. 1, p. 107

Póster

Hemocromatosis como causa de hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido

Ramírez JJ, Vallejo S, Rodríguez MF, Marín HA

Vol. 6, supl. 1, p. 107

Póster

Realidades: género, experiencia y abordaje integral de los pacientes con incongruencia de género. Experiencia de los residentes del grupo interdisciplinario de incongruencia de género en el Hospital de San José

Alarcón AM, Benítez JM, Gómez LM

Vol. 6, supl. 1, p. 107-108

Póster

La hipodinamia como factor de riesgo en estudiantes de medicina con normopeso de sexo femenino

Tabares SA, Messa MC, Revelo FJ, Prado DG, Murcia A, López AL

Vol. 6, supl. 1, p. 108

Póster

Los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico en mujeres de Colombia

Urdinola J, Martín R, Moreno B, Rodríguez N, Díaz IJ,

Hormaza MP, Cáceres LA

Vol. 6, supl. 1, p. 108-109

Póster

Motivos de interconsulta al servicio de endocrinología en un hospital universitario de tercer nivel de la ciudad de Pereira

González S, Vallejo S, Garzón V, Córdoba D

Vol. 6, supl. 1, p. 109

Póster

Perfil endocrinológico de la enfermedad de Huntington y posibles enfoques terapéuticos

Parga C, Padilla J, Fruto A, Tapia A, Perea S, Rosado C,

Santodomingo N

Vol. 6, supl. 1, p. 109-110

Póster

Producción ectópica de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento por un tumor neuroendocrino del hígado: respuesta a lanreotida

Castaño P, Román A, Builes CE

Vol. 6, supl. 1, p. 110

Póster

Relación entre el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y las manifestaciones neurodegenerativas en la enfermedad de Huntington

Parga CH, Santodomingo NE, Tapia AD

Vol. 6, supl. 1, p. 110-111

Póster

Respuesta aguda del ejercicio resistido y concurrente en la glucemia posprandial de mujeres posmenopáusicas

Rebolledo R, Sarmiento L, Becerra J, Ardila L

Vol. 6, supl. 1, p. 111

Póster

Uso e impacto de las redes sociales sobre las revistas biomédicas de endocrinología

Muñoz OM, Patiño D, Fernández DG, García AA, Gómez AM

Vol. 6, supl. 1, p. 111

Póster

Vipoma: causa poco frecuente de diarrea crónica secretora. Reporte de caso

Sánchez S, Torres S, Builes CA, Román A

Vol. 6, supl. 1, p. 112

Póster

Vitamina B12 sérica en un grupo de mujeres posmenopáusicas del departamento del Atlántico, Colombia, y su relación con variables bioquímicas y antropométricas

Sarmiento L, Becerra JE, Rebolledo R, Suárez A, Suárez H,

Angarita J

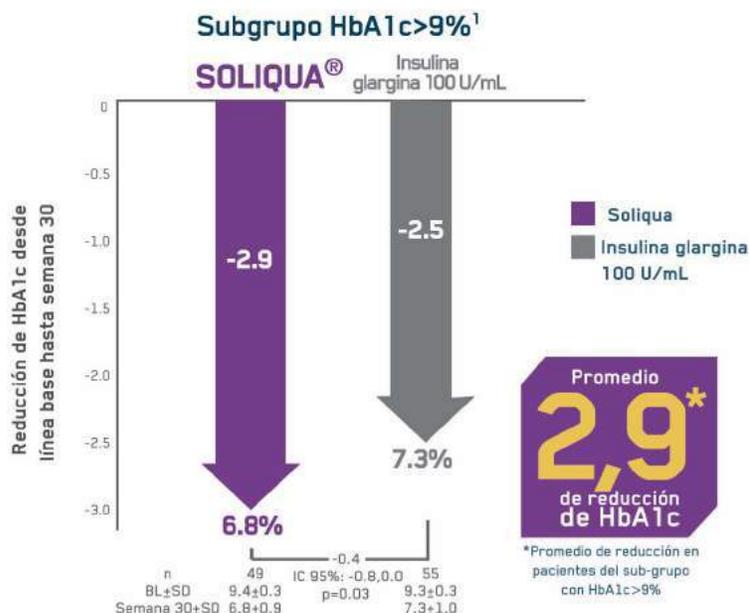
Vol. 6, supl. 1, p. 112

Superior eficacia en el control de HbA1c y control glucémico rápido y sostenido^{1,2}

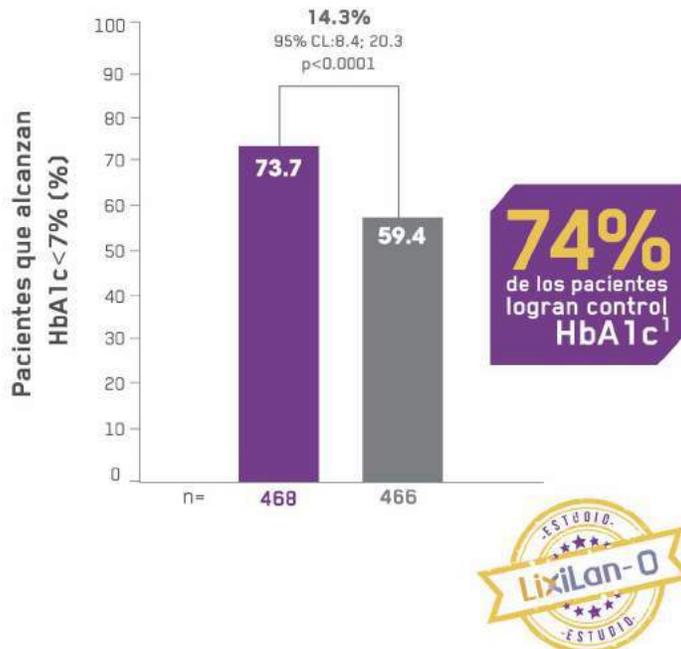
NUEVO

SOLLIQUA®
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida

Superioridad en la reducción de HbA1c vs insulina glargina 100 u/ml a la semana 30



Pacientes que alcanzan HbA1c < 7% a la semana 30



Toujeo®
insulina glargina 300U/mL

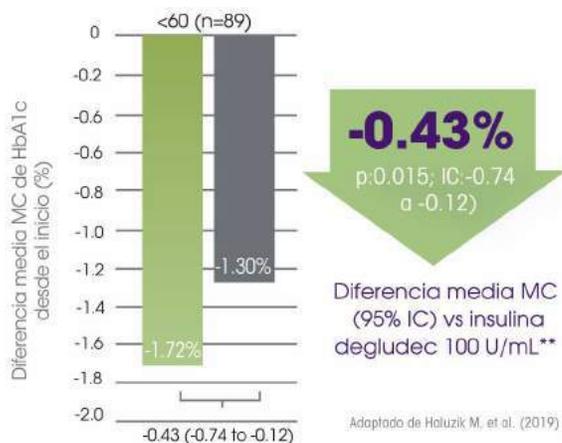
B R I G H T

NUEVO

ADA 2019

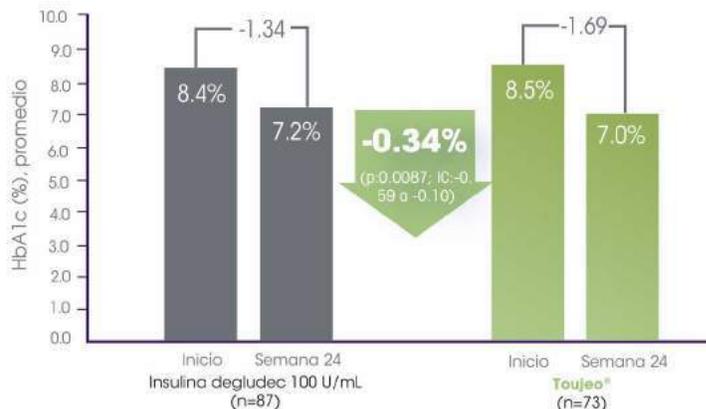
Análisis secundario de **BRIGHT**; Toujeo® Vs insulina degludec 100 U/mL

En pacientes con **función renal alterada** (TFG < 60 mL/min/1.73m²) **Toujeo®** mostró una mayor reducción de HbA1c (-0.43%)³ **sin incremento del riesgo** de hipoglucemia vs. insulina degludec 100 U/mL.



En pacientes **mayores de 70 años** Toujeo® **mostró una mayor reducción de HbA1c (-0.34%)⁴ sin incremento del riesgo** de hipoglucemia vs. insulina degludec 100 U/mL.

Reducción de HbA1c en pacientes ≥ 70 años desde el inicio a la semana 24*



Adaptado de Chorbonnai B, et al. (2019)



SANOFI

Material dirigido al cuerpo médico. Información prescriptiva completa a disposición del cuerpo médico en la dirección médica de Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 # 97 - 73 - Edificio City Business - Piso 8, Bogotá D.C. Teléfono 621 4400 - Fax: 744 4237. SACO.DIA.19.07.0964. 07/2019.

1. Davies M, Russell-Jones D, Barber T, et al. Glycaemic benefit of Lixilan in insulin-naïve type 2 diabetes patients with high HbA1c or those with inadequate glycaemic control on two oral antihyperglycaemic drugs in the Lixilan-O randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2019;1-6. DOI: 10.1111/dom.13791. 2. Rosenstock J, et al. Benefits of Lixilan; a Titrateable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The Lixilan-O Randomized Trial. Diabetes Care Aug 2016, dc160917. DOI: 10.2337/dc16-0917. 3. Haluzik M, et al. Presentada en la 79ª Sesión Científica de la American Diabetes Association 2019, June 7-11, San Francisco, CA, US, 146-OR; 4. Charbonnel B, et al. Presentado en la 79ª Sesión Científica de la American Diabetes Association 2019, June 7-11, San Francisco, CA, US, 131-LB.

**Simplicidad
reforzada.**

Trayenta®
(linagliptina) 5mg comprimidos

Trayenta® Duo
(linagliptina / metformina HCl)

LINAGLIPTINA ideal para un amplio rango de pacientes sin necesidad de ajustar la dosis¹



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEANDO EL CÓDIGO QR

Escanee el código QR para ver la información de seguridad del (los) producto(s).

DM2: diabetes mellitus tipo 2. IDPP4: inhibidor de la enzima dipeptidilpeptidasa-4.

IMC: índice de masa corporal.

1. Información para prescribir TRAYENTA® Marzo 2018.

Material para uso exclusivo del cuerpo médico. La información de seguridad del producto puede cambiar, consulte la información vigente en la Dirección Médica de Boehringer Ingelheim S.A., Teléfono 3199100, Carrera 11 No. 84 A-09 Piso 5, Bogotá D.C., Colombia. Fecha de elaboración del material: XX/XX/2019. Código del material: PC-CO-101084.

Link Código QR: <http://summerclosuresolutions.com/pps/ippstrayenta/>



**TRATAMIENTO
PARA EL MES
COMPLETO.**



**Boehringer
Ingelheim**