

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Bogotá D.C., Colombia

EN ESTA EDICIÓN

Disrupción endocrina en obesidad y diabetes

Determinación del volumen tiroideo por ecografía en población adulta asintomática de la ciudad de Pereira – Colombia

Prevalencia y factores asociados con deficiencia de vitamina D en una población adulta joven de dos instituciones de educación superior en Cali y Bogotá: estudio de corte transversal

Quemerina, omentina-1 y miR-103p y su relación con la diabetes mellitus gestacional

Tasa metabólica basal ¿una medición sin fundamento adecuado?

Disruptores endocrinos y su camino hacia el desequilibrio metabólico

Respuesta supraóptima a los inhibidores de PCSK-9: ¿es obligatorio darlos cada 2 semanas? A propósito de un caso

Carcinoma adrenocortical con trombosis extensa: reporte de un caso

La endocrinología y el arte

Carta al editor: orbitopatía tiroidea

Carta al editor: COVID-19 en Colombia e inmunidad de rebaño: ¿es momento de considerarla?



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

Xultophy^{®1} una vez al día

Avanzando un paso más allá en el control de la diabetes tipo 2

Con superioridad confirmada en comparación con glargina U100:



Mayor reducción de HbA_{1c}^{1,2}



Diferencia significativa en pérdida de peso^{1,2}



Menor tasa de hipoglucemia^{1,2}

HbA_{1c}

Peso

Hipoglucemia^{1,2}

En pacientes con diabetes tipo 2 no controlados con glargina U100^{1,2}.



Un tratamiento de intensificación simple que combina insulina degludec y liraglutida en 1 dispositivo¹.

Referencias:

1. Información para prescribir aprobada Colombia, Junio 2018. 2. Lingvay I, Manghi F, García-Hernández P, et al. Effect of insulin glargine up- titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. JAMA. 2016; 315(9):898-907. doi: 10.1001/jama.2016.1252

Información para prescribir del producto escaneando el código QR. Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S., Calle 125 No. 19-24 Piso 6, Bogotá D.C. Colombia. Teléfono: +57-1-314 9999. Correo electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com. Material dirigido exclusivamente a profesionales de la salud. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. - NIT: 900.557.875-3 - Derechos reservados 2019. XULT48/FEB2019-CO



Xultophy[®]
insulina degludec / liraglutida
[ADN recombinante]

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

Distribución Editorial Médica

Revisión médica: Juan Carlos Pineda, MD.

Diseño y diagramación: Arley Bácares Tique

Corrección de estilo: Casandra Duarte Ruiz, Carlos Hernán Torres Caballero y Laura Rubiano Velasco.

ÍNDICE

EDITORIAL

Disrupción endocrina en obesidad y diabetes ▶ 4
Amanda PT.

ARTÍCULO ORIGINAL

Determinación del volumen tiroideo por ecografía en población adulta asintomática de la ciudad de Pereira – Colombia ▶ 5
Arenas HM, López V, Arias DR, Orozco-Hernández JP, Estrada-Álvarez JM.

Prevalencia y factores asociados con deficiencia de vitamina D en una población adulta joven de dos instituciones de educación superior en Cali y Bogotá: estudio de corte transversal ▶ 12
Daza AM, Casanova ME, Rojas NA, Triana OJ, Ocampo MB.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Quemerina, omentina-1 y miR-103p y su relación con la diabetes mellitus gestacional ▶ 20
Orrego A, Jácome A.

Tasa metabólica basal ¿una medición sin fundamento adecuado? ▶ 30
Sánchez PE, Polanco JP, Rosero RJ.

Disruptores endocrinos y su camino hacia el desequilibrio metabólico ▶ 38
Sánchez P, Zanabria M, Latorre S, Calvache J, Coy A, Rojas W.

REPORTE DE CASO

Respuesta supraóptima a los inhibidores de PCSK-9: ¿es obligatorio darlos cada 2 semanas? A propósito de un caso ▶ 43
Parra GA, Lindarte HH, Rubio AF.

PÁGINA DEL RESIDENTE

Carcinoma adrenocortical con trombosis extensa: reporte de un caso ▶ 46
Fuentes OE, Molina L, Rojas LJ, Gómez CM.

HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGÍA

La endocrinología y el arte ▶ 50
Ardila, E.

CARTA AL EDITOR

Orbitopatía tiroidea ▶ 56
Alfredo JR.

COVID-19 en Colombia e inmunidad de rebaño: ¿es momento de considerarla? ▶ 57
Hernando VU.

RECOMENDACIONES A LOS AUTORES

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo ▶ 60

EDITORIAL

Disrupción endocrina en obesidad y diabetes

Un gran número de productos químicos fabricados por el hombre y utilizados en la industria, así como algunos otros productos naturales, tienen el potencial de alterar el sistema endocrino de los animales, incluyendo al hombre.

En un editorial previo, el Dr. Enrique Ardila había comentado las generalidades sobre la disrupción endocrina (1); sin embargo, en esta ocasión comento lo relacionado con la disrupción endocrina en la obesidad y en la diabetes *mellitus* 1 y 2. En el presente número se publica una amplia revisión de las sustancias químicas presentes en los agentes industriales, farmacéuticos, agropecuarios, plásticos, preservantes y pesticidas que actúan como disruptores endocrinos, ya que alteran el metabolismo de los hidratos de carbono y favorecen el desarrollo de estas enfermedades (2). Los llamados *obesógeos* (ftalatos y parabenos) aumentan el número y el tamaño de los adipocitos por la interferencia con los reguladores transcripcionales del tipo PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), que favorecen la diferenciación de preadipocitos a adipocitos (3).

Otros, como los fitoestrógenos (genisteína y daidzeína), interfieren sobre los receptores esteroideos, alterando el almacenamiento lipídico no solo en el individuo, sino que al ser utilizados durante la gestación y lactancia contribuyen a la obesidad en la descendencia. Los productos perfluoroalquilados aumentan la adiposidad y reducen la sensibilidad a la insulina; el bisfenol A (BPA) puede alterar la sensación hambre/saciedad moviendo el balance energético a favor del almacenamiento calórico.

Otro mecanismo postulado para esta asociación es la capacidad del BPA para inhibir la liberación de adiponectina por parte de los adipocitos; también se ha demostrado que incrementa el contenido de insulina en la célula β pancreática (4).

En el caso de la diabetes tipo 1, la presencia de polutos, como el BPA y el ácido perfluoro-undecanoico, puede producir insulinitis, así como también la exposición al arsénico, la dioxina, los ftalatos y los bifenilos *in utero* se asocia con los cambios inmunológicos y la pérdida de la masa de células β , favoreciendo la presencia de diabetes tipo 1.

Varios estudios transversales y revisiones de la literatura asocian los niveles de disrupción endocrina con la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares en humanos. Los disruptores endocrinos que más frecuentemente se asocian con estas enfermedades son aquellos altamente resistentes a la degradación debido a su naturaleza lipofílica, conocidos como polutantes orgánicos persistentes (POP), de los cuales los más comunes son las dioxinas, el BPA, los pesticidas organoclorados, los policlorobifenilos (PCB) y el dicloro difenil tricloroetano (DDT) (diclorodifenildicloroetileno [DDE], principal producto de degradación del DDT). La diabetes tipo 2 y la obesidad tienen mecanismos interrelacionados y superpuestos, como un aumento de la lipólisis, una disminución de la oxidación de glucosa e hiperinsulinemia, todas características de resistencia a la insulina (5).

Por esta razón, es de gran importancia ampliar el conocimiento sobre la relación de todos estos polulantes ambientales para disminuir la exposición a ellos, especialmente en la etapa prenatal, ya que cada vez es más evidente su papel en el favorecimiento de enfermedades tan prevalentes como la obesidad y la diabetes *mellitus*.

Amanda Páez Talero

Médica endocrinóloga.

Expresidenta de la Asociación

Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Referencias

1. Ardila E. Editorial: Los disruptores y la endocrinología. Rev. Col. Endo. 2018;5(4):4.
2. Sánchez P, Zanabria M, Calvache J, Coy A, Rojas W. Disruptores endocrinos y su camino hacia el desequilibrio metabólico. Rev. Col. Endo. 2020. [Artículo publicado en este número de la revista].
3. Li X, Ycaza J, Blumberg B. The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011 Oct;127(1-2):9-15.
4. Pérez M, Páez A. Disruptores endocrinos. En: Jacome A, Ardila E, Casas L. A. (eds). Fisiología Endocrina. Bogotá: Manual Moderno. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; 2017. p. 396-409.
5. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2011 Jun;7(6):346-53.

ARTÍCULO ORIGINAL

Determinación del volumen tiroideo por ecografía en población adulta asintomática de la ciudad de Pereira – Colombia

Determination of thyroid volume by ultrasound in adult population without thyroid pathology from Pereira - Colombia

Arenas HM¹, López V¹, Arias DR², Orozco-Hernández JP³, Estrada-Álvarez JM⁴

¹Endocrinólogo, Clínica Comfamiliar; profesor de Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.

²Residente de Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

³Médico e Investigador, Grupo de Investigación Salud Comfamiliar, Pereira; Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.

⁴Magister en Estadística aplicada, candidato a Doctor en Estadística Matemática y Aplicada, Grupo de Investigación Salud Comfamiliar, Pereira, Colombia.

Autor de correspondencia: Henry Mauricio Arenas

Correo electrónico: hmaq@hotmail.com

Fecha de recepción: 14/09/2019

Fecha de aceptación: 10/12/2019

Resumen

Introducción: el aumento del volumen tiroideo puede presentarse tanto en hipertiroidismo como en hipotiroidismo. Los valores de referencia en la población colombiana de acuerdo con grupos etarios no se han establecido, lo que obliga a usar fuentes de otra población de características diferentes. Lo anterior genera errores en la práctica clínica diaria y conlleva a conductas equívocas, por lo que es importante obtener valores de referencia normales del tamaño tiroideo en la población. El objetivo de este estudio fue estimar los valores de referencia para el volumen tiroideo normal en la población adulta de la ciudad de Pereira sin anomalía tiroidea.

Métodos: estudio observacional de corte trasversal realizado en la Clínica Comfamiliar Risaralda, con población masculina y femenina mayor de 18 años sin patología tiroidea previa. Se estimaron las ecuaciones de regresión en polinomios fraccionales para los valores medios y su correspondiente variabilidad en el volumen tiroideo en función de la edad; se obtuvieron los centiles por edad. **Resultados:** se incluyó un total

de 170 pacientes al estudio. El volumen total promedio de la glándula tiroidea en la población fue de $6,5 \pm 2,1$ mL, siendo mayor en el sexo masculino (media $7,9 \pm 1,7$ mL) que en el femenino (media: $6,0 \pm 2,0$ mL). Se identificó una tendencia estable del volumen tiroideo hasta los 51 años (p50: 6,54 mL) con una posterior tendencia al incremento hasta los 69 años (p50: 9,64 mL).

Conclusiones: se obtuvieron valores de referencia normales de volumen tiroideo en la población pereirana adulta sana.

Palabras clave: glándula tiroidea, ultrasonografía, Colombia.

Abstract

Introduction: abnormalities in thyroid volume can occur in hyperthyroidism and in hypothyroidism. Reference values for thyroid volume in the Colombian population according to age groups have not been established, so data from other populations with different characteristics is used in clinical practice. This increases the risk of errors in daily clinical practice and leads to equivocal behaviors, so it is important to obtain normal reference values of thyroid size in the population. The aim of this study was to estimate the reference values for normal thyroid volume in the adult population without thyroid abnormality from Pereira city.

Methods: cross-sectional observational study conducted at Clínica Comfamiliar Risaralda, with male and female population over 18 years of age without prior thyroid pathology. Ultrasound scans were performed using a General Electric ultrasound with reference Logiq P5. Descriptive statistics were used for the analysis and reference values were estimated based on age with P2.5-P97.5 centiles using regression in fractional polynomials, recommended for this type of data.

Results: the mean total volume of the thyroid gland in the population was 6.4 ± 2.3 mL. Regression equations in fractional polynomials were estimated for mean values and their co-

responding variability in thyroid volume as a function of age. Centiles were obtained by age. **Conclusions:** normal thyroid size reference values were obtained in the healthy adult population from Pereira city.

Keywords: thyroid gland, ultrasonography; Colombia.

Introducción

El aumento del volumen tiroideo puede presentarse tanto en hipertiroidismo como en hipotiroidismo, siendo un hallazgo relevante durante la evaluación clínica y ecográfica de la glándula tiroidea (1). Según la literatura, el tamaño tiroideo normal en la población adulta oscila entre 40-60 mm en diámetro longitudinal y entre 13-18 mm en diámetro anteroposterior (2). Según Ivanac y colaboradores, el volumen normal aproximado es $10,68 \pm 2,83$ mL en mujeres sanas, similar a los límites normales estimados de 10-15 mL para mujeres y 12-18 mL para hombres (2, 3).

La ecografía de tiroides es la herramienta diagnóstica más utilizada para la estimación del volumen tiroideo, la cual ha demostrado una adecuada sensibilidad y poca variación interobservador, además de su ventaja en el bajo costo con nula exposición a la radiación (2, 4, 5). Factores relacionados, como el nivel de déficit o suplencia de yodo, edad, estatura, peso, índice de masa corporal, sexo y función tiroidea, son importantes al momento de valorar el tamaño normal en la glándula tiroides (2, 3).

Se han realizado varios estudios para establecer los valores de normalidad del volumen tiroideo a nivel mundial en la población pediátrica y adulta (1, 3, 6-10). Los datos han identificado una alta variabilidad entre las poblaciones estudiadas, incluso dentro del mismo país (1). Debido a esto se recomienda establecer los valores normales locales para cada país.

En Colombia se han llevado a cabo pocos estudios de medición de volumen tiroideo en pacientes sanos, esto genera errores en la práctica clínica diaria y conlleva a conductas equivocadas (11, 12). Este es el primer estudio que determina valores normales en adultos en nuestra región. El objetivo fue estimar los valores de referencia para el volumen tiroideo normal en la población adulta de la ciudad de Pereira sin anomalía tiroidea.

Materiales y métodos

Pacientes y tipo de estudio

Este es un estudio de corte transversal realizado entre los años 2017-2018 en la clínica Comfamiliar de la ciudad de Pereira, Colombia. Ésta es una institución de alta complejidad que atiende a parte de la población del eje cafetero (Risaralda, Quindío y Caldas) Para la inclusión de los pacientes se utilizaron los siguientes criterios: edad mayor de 18 años; personas sin patología tiroidea reconocida con niveles normales de TSH o T4 libre y que aceptaran participar en el estudio con previa

firma del consentimiento informado. Se excluyeron aquellos individuos con las siguientes características: mujeres embarazadas; en uso actual de medicamentos para trastornos tiroideos o que alteren la función de la glándula como amiodarona, litio y exposición a medios de contraste iodados en los últimos 6 meses; alteración de la ecoestructura durante la realización de la ecografía y aquellos pacientes que durante el desarrollo del estudio retiraran su consentimiento de participación.

Variables

Se evaluaron variables sociodemográficas y antropométricas, como edad, sexo, talla, peso e índice de masa corporal (IMC) y variables clínicas, como el nivel de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Las variables ecográficas fueron volumen tiroideo total, diámetro longitudinal de lóbulos tiroideos derecho (LD-L) e izquierdo (LI-L), diámetro transversal de lóbulos tiroideos derecho (LD-T) e izquierdo (LI-T), diámetro anteroposterior de lóbulos tiroideos derecho (LD-AP) e izquierdo (LI-AP) y grosor del istmo.

Recolección de la información

A cada uno de los participantes se les realizó una evaluación clínica indagando condiciones clínicas, fisiológicas, patológicas y farmacológicas que pudieran alterar la función tiroidea y se registraron datos demográficos y antropométricos. Un endocrinólogo entrenado realizó la ecografía mediante un ecógrafo marca General Electric, referencia Logiq P5, para la toma de los datos ecográficos descritos. Los datos se almacenaron en el software de Excel, y se validaron para reducir el sesgo de información.

Análisis estadísticos

Se realizó un análisis univariado descriptivo de los datos, en el que se calculó la media y desviaciones estándar. En el orden de estimar los rangos de referencia se examinó la relación entre el volumen tiroideo y la edad con gráficos de dispersión y se procedió a seguir la metodología estadística descrita por Royston y Wright de la siguiente forma: para generar la normalidad en los datos necesaria se aplicó una transformación logarítmica a la variable de volumen tiroideo, lo que redujo la asimetría (13, 14). La modelación de los valores promedio y variabilidad en función de la edad se realizó mediante un modelo de regresión en polinomios fraccionales, pruebas de bondad de ajuste se aplicaron para evaluar el ajuste global de los modelos en valores promedio y de variabilidad. Curvas centiles se calcularon a partir del modelo final. Todos los cálculos se realizaron utilizando el software estadístico STATA 14.0 por medio del algoritmo sugerido por Royston (comando xriml). Asimismo se realizó un análisis de correlación con el método de Pearson entre las variables de volumen tiroideo y talla, peso e IMC.

Se calculó una muestra estratificada por grupo de edad de 40 pacientes para cada uno de los 6 grupos (18-30 años, 30-40 años, 40-50 años, 60-70 años, 70-80 años y más de 80 años), con un total de 280 pacientes, suponiendo un error tipo I del 5 %, una precisión del 10 % y ajustado por 10 % de las pérdidas de información. Como medida inicial se consideró la media y desviación estándar del volumen total de la glándula reportados por Ivanac y colaboradores (3). Este estudio contó con la aprobación del comité de ética de investigación de la clínica Comfamiliar Risaralda, en cumplimiento con la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia y acorde con la declaración de Helsinki.

Resultados

Descripción clínica y antropométrica

Se incluyeron 176 personas sanas sin antecedente de patología tiroidea, de las cuales 130 fueron mujeres (73,8 %). Cabe resaltar que al inicio del estudio no se consideró una estimación separada, debido a que exigía una mayor tamaño de muestra para la estimación por los métodos utilizados por cada grupo definido y a la dificultad para conseguir voluntarios en ambos sexos; por tal motivo, la selección se dejó abierta, lo cual puede haber generado un sesgo de selección. El peso promedio en la población fue de 74 kg y la media de la talla fue de 1,60 metros (Tabla 1).

Descripción ecográfica

El promedio del diámetro anteroposterior del istmo medido fue de 2,27 mm. Respecto al lóbulo derecho se calcularon diámetros promedio en la población general de 39,1 mm x 12,1 mm x 15,9 mm (longitudinal x anteroposterior x trans-

verso, respectivamente), con un promedio de volumen de lóbulo derecho de 3,6 mL. Por otro lado, el lóbulo izquierdo tuvo diámetros promedio en la población general de 38,6 mm x 10,3 mm x 14,4 mm (longitudinal x anteroposterior x transverso, respectivamente), con un promedio de volumen del lóbulo izquierdo de 2,9 mL. El promedio de volumen total en la población fue de $6,5 \pm 2,1$ mL. En la Tabla 2 se muestran las diferentes medidas de acuerdo con cada sexo.

Tabla 1. Medidas de tendencia central de datos antropométricos

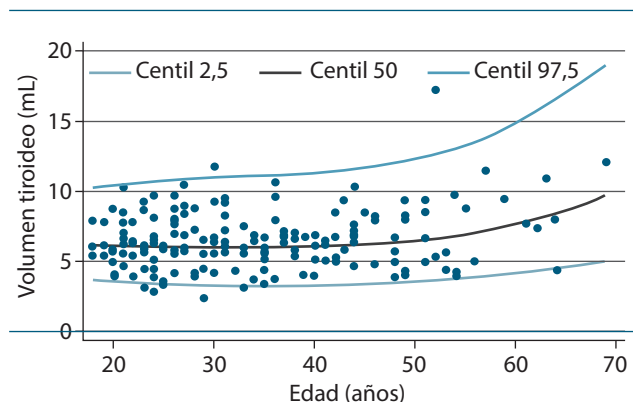
	Media	DE	Mín.	Máx.
Edad (años)	34,6	11,7	18	69
Talla (m)	1,6	0,07	1,43	1,82
Peso (kg)	74	13,3	41	107
IMC (kg/m ²)	25,3	5,9	17	38
TSH (mU/L)	2,30	0,7	0,89	4,49

Distribución de los valores normales según sexo

Mediante modelamiento matemático descrito previamente se lograron obtener los valores de volumen total correspondientes a la edad del paciente (Figura 1). De acuerdo con esto se definió el volumen total según la edad del paciente (Anexo 1). La talla, el peso y el IMC presentaron una baja correlación con el volumen tiroideo ($r = 0,26$, $r = 0,23$ y $r = 0,22$, respectivamente), por lo que la distribución del volumen tiroideo según estas variables no fue modelada.

Tabla 2. Datos ecográficos de acuerdo con el sexo

	Femenino				Masculino				Total			
	Media	DE	Mín.	Máx.	Media	DE	Mín.	Máx.	Media	DE	Mín.	Máx.
Istmo-AP (mm)	2,4	2,0	1,0	4,1	2,9	3,7	1,4	4,2	2,27	2,6	1,0	4,2
LD-L (mm)	38,5	5,0	1,4	46,2	40,6	3,1	30,8	45,6	39,1	4,7	1,4	46,2
LD-AP (mm)	11,8	3,8	7,2	16,5	12,9	2,0	8,0	16,4	12,1	3,4	7,2	16,5
LD-T (mm)	15,4	2,7	2,3	23,6	17,1	2,5	12,2	23,2	15,9	2,7	2,3	23,6
LD-vol (mL)	3,3	1,0	0,9	6,9	4,2	1,1	1,3	6,6	3,6	1,1	0,9	6,9
LI-L (mm)	37,9	4,2	26,5	47,6	40,5	2,5	31,5	44,7	38,6	4,0	26,5	47,6
LI-AP (mm)	9,7	1,9	0,9	17,3	12,2	2,4	8	19,2	10,3	2,4	0,91	19,2
LI-T (mm)	14,1	2,8	1,5	21,3	15,1	2,2	11,2	20,1	14,4	2,7	1,5	21,3
LI-vol (mL)	2,7	1,4	0,9	14,4	3,6	0,8	2,3	5,8	2,9	1,3	0,9	14,4
Volumen tiroideo total (mL)	6,0	2,0	2,4	17,3	7,9	1,7	4,0	11,4	6,5	2,1	2,4	17,3

Figura 1. Volumen tiroideo según centiles por edad.

Discusión

Este es el primer estudio en nuestra región que establece los valores de normalidad del volumen tiroideo en personas adultas y sin patología tiroidea. Este estudio ha incluido datos de normalidad de pacientes con diferentes edades, hasta los 70 años, en el que se identificó una tendencia estable hasta los 50 años, a partir de la cual, el volumen presenta un incremento con la edad. Determinar el volumen tiroideo es de relevancia en la práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de patologías tiroideas y deficiencia de yodo, entre ellas, bocio multinodular, cáncer de tiroides, hiper e hipotiroidismo, tiroiditis, entre otras. Además de evaluar la eficacia de la terapia con levotiroxina e indicación de cirugía mínima invasiva (15).

Múltiples estudios en los que se establecen los valores de normalidad del volumen tiroideo se han llevado a cabo alrededor del mundo (2, 6-10). Estos estudios han identificado una alta variabilidad entre diferentes países e incluso dentro del mismo país debido a diferencias étnicas, de suplencia de yodo, edad, sexo, talla, patología tiroidea, entre otras. El estudio de Dvoráková y colaboradores demostró, en una población con suplencia adecuada de yodo, que hubo un incremento relacionado con la edad en ambos sexos ($F\text{-ratio} = 1,99, p < 0,0001$), con una meseta moderada en las mujeres desde los 30 hasta los 55 años, a partir del cual se encontró un incremento rápido en ambos sexos (8). Estos resultados son similares a nuestro estudio, compuesto principalmente por el sexo femenino (74 %), y al estudio de Aydiner y colaboradores ($r = 0,306; p < 0,0001$) cuando analizaron a los mayores de 18 años (1).

En cuanto al volumen tiroideo, nuestro estudio identificó una media de $6,5 \pm 2,1$ mL (rango 2,4-17,3 mL), siendo mayor en el sexo masculino (media $7,9 \pm 1,7$ mL) que en el femenino (media: $6,0 \pm 2,0$ mL), hallazgo que es menor que el reportado en el estudio de Ivanac y colaboradores realizado en la población femenina (media $10,68 \pm 2,83$ mL (rango 5,71-17,09 mL) y menor al de Sahin y colaboradores realizado en población adulta de ambos sexos (media $12,98 \pm 2,53$ mL), con mayor volumen ($p < 0,05$) identificado en el sexo masculino (3).

Nuestros hallazgos en cuanto a volumen tiroideo fueron similares a los de Mohamed y colaboradores en Sudan, donde evaluaron a 103 pacientes de ambos sexos y adultos con una media de $6,44 \pm 2,44$ mL (siendo mayor en hombres) (10). Asimismo, el volumen promedio fue similar en las mujeres del estudio de Gómez y colaboradores en España, con una media de 6,19 mL (intervalo de confianza 6,02-6,92) en adultos sanos, sin deficiencia de yodo, y al estudio de Turcios y colaboradores en Cuba, con un promedio de $6,6 \pm 0,26$ mL (16, 17).

Es importante destacar que múltiples estudios han identificado una correlación importante del volumen tiroideo con parámetros antropométricos, como la talla, superficie, IMC y peso (1, 3, 16, 18-22); sin embargo, en nuestro estudio la correlación entre talla, peso e IMC frente al volumen tiroideo fue baja. En Colombia se han realizado pocos estudios sin incluir población adulta sana para establecer valores normales, todos llevados a cabo en la ciudad de Bogotá (11, 12). El estudio de Schmulson y colaboradores incluyó 10 pacientes con bocio clínico para evaluar la concordancia con 10 individuos normales, como parte de un protocolo para determinar la respuesta del bocio simple a la terapia supresiva (12). Asimismo, el estudio de Gonzales y colaboradores evaluó a 591 niños y se establecieron sus volúmenes tiroideos por rangos de edad (11). Estos autores identificaron valores menores de los establecidos por la Organización Mundial de la Salud y una alta correlación con la superficie corporal.

Dentro de las limitaciones de este estudio destacamos la limitación estadística al no lograr el total del tamaño de muestra calculado que podría influir sobre las estimaciones realizadas en el valor promedio y sus centiles del volumen tiroideo, sin embargo, la premisa en el análisis fue modelar el comportamiento del valor en un rango de edad sin realizar estimaciones de confiabilidad (por ejemplo, intervalos de confianza) sobre las mismas. Como fortalezas resaltamos que se realizó un análisis estadístico sólido y confiable. Este estudio implica datos de referencia de volumen tiroideo para la población local y un estándar para la población adulta nacional.

Conclusiones

Los valores de referencia normales de volumen tiroideo en la población adulta sana de la ciudad de Pereira, Colombia corresponden a una media de $6,5 \pm 2,1$ mL, siendo mayor en el sexo masculino que en el femenino y con un evidencia de incremento a partir de los 50 años.

Conflictos de interés

Ninguno por declarar.

Fuente de financiación

Propia de los autores.

Referencias

1. Aydinler Ö, Karakoç Aydinler E, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative data of thyroid volume-ultrasonographic evaluation of 422 subjects aged 0-55 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(2):98-101.
2. Chaudhary V, Bano S. Thyroid ultrasound. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(2):219-27.
3. Ivanac G, Rozman B, Skreb F, Brkljacic B, Pavic L. Ultrasonographic measurement of the thyroid volume. *Coll Antropol*. 2004;28(1):287-91.
4. Pleśniak J, Urbański S. Comparative thyroid gland volume by two methods: ultrasonography and planar scintigraphy. *Pol J Radiol*. 2012;77(2):19-21.
5. Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen M, Jensen LI, Soe-Jensen P, Gerhard Nielsen K, et al. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. *Acta Radiol*. 2002;43(3):269-74.
6. Szybinski Z, Trofimiuk-Muldner M, Buziak-Bereza M, Walczycka L, Hubalewska-Dydejczyk A. Reference values for thyroid volume established by ultrasound in Polish schoolchildren. *Endokrynol Pol*. 2012;63(2):104-9.
7. Zhou J, Huang X, Zhu W, Qin G. Study on the upper limit and its revision method of normal thyroid volume of children of 8-10 years-old in Zhejiang Province [abstract]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2007;36(4):517-9.
8. Dvorakova M, Bilek R, Cerovska J, Hill M, Novak Z, Vavrejnova V, et al. The volumes of the thyroid gland in adults aged 18-65 years in the Czech Republic--determination of the norms [abstract]. *Vnitr Lek*. 2006;52(1):57-63.
9. Sahin E, Elboga U, Kalender E. Regional reference values of thyroid gland volume in Turkish adults. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143(3-4):141-5.
10. Yousef M, Sulieman A, Ahmed B, Abdella A, Eltom K. Local reference ranges of thyroid volume in Sudanese normal subjects using ultrasound. *J Thyroid Res*. 2011;2011:935141.
11. González M, González CP, Sanabria Á. Determinación ecográfica del volumen normal de la glándula tiroidea en una población pediátrica de Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2006;26:95-100.
12. Schmulson MJ, Palacio A, Dennis R, Jiménez L. Evaluación de la ecografía en la medición del volumen tiroideo. *Acta Med Colomb*. 1992;17(6):427-31.
13. Royston P, Wright EM. A method for estimating age-specific reference intervals ('normal ranges') based on fractional polynomials and exponential transformation. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 1998;161(1):79-101.
14. Wright EM, Royston P. Simplified estimation of age-specific reference intervals for skewed data. *Stat Med*. 1997;16(24):2785-803.
15. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2786-95.
16. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Guma A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(5):629-34.
17. Turcios S, Lence-Anta JJ, Santana JL, Pereda CM, Velasco M, Chappe M, et al. Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy Cuban population. *Eur Thyroid J*. 2015;4(1):55-61.
18. Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(2):260-3.
19. Jafary F, Aminorroaya A, Amini M, Adibi A, Sirous M, Roohi E, et al. Thyroid incidentaloma in Isfahan, Iran - A population-based study. *Endokrynol Pol*. 2008;59(4):316-20.
20. Barrere X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(3):273-8.
21. Eray E, Sari F, Ozdem S, Sari R. Relationship between thyroid volume and iodine, leptin, and adiponectin in obese women before and after weight loss. *Med Princ Pract*. 2011;20(1):43-6.
22. Veres C, Garsi JP, Rubino C, Pouzoulet F, Bidault F, Chavaudra J, et al. Thyroid volume measurement in external beam radiotherapy patients using CT imaging: correlation with clinical and anthropometric characteristics. *Phys Med Biol*. 2010;55(21):N507-19.

ANEXOS

Anexo 1. Volumen tiroideo total (mL) en centiles según la edad de una población adulta de la ciudad de Pereira, Colombia

Edad	P 2,5	P 50	P 97,5	Edad	P 2,5	P 50	P 97,5
18	3,61	6,07	10,23	40	3,23	6,05	11,34
19	3,55	6,06	10,35	41	3,23	6,07	11,41
20	3,51	6,05	10,45	42	3,24	6,10	11,48
21	3,47	6,04	10,53	43	3,25	6,13	11,55
22	3,43	6,03	10,60	44	3,27	6,16	11,63
23	3,40	6,02	10,66	45	3,28	6,20	11,72
24	3,38	6,01	10,72	46	3,30	6,24	11,82
25	3,35	6,01	10,76	48	3,34	6,34	12,05
26	3,33	6,00	10,80	49	3,37	6,40	12,18
27	3,31	5,99	10,84	51	3,43	6,54	12,47
28	3,29	5,99	10,88	52	3,46	6,62	12,64
29	3,28	5,98	10,91	53	3,50	6,70	12,82
30	3,27	5,98	10,93	54	3,54	6,79	13,02
31	3,25	5,98	10,97	55	3,59	6,89	13,23
32	3,24	5,98	11,00	56	3,64	7,00	13,47
33	3,24	5,98	11,04	57	3,70	7,12	13,72
34	3,23	5,98	11,07	59	3,83	7,39	14,28
35	3,23	5,99	11,11	61	3,98	7,71	14,94
36	3,22	5,99	11,15	62	4,06	7,89	15,32
37	3,22	6,00	11,19	63	4,16	8,08	15,72
38	3,22	6,02	11,24	64	4,26	8,29	16,16
39	3,22	6,03	11,29	69	4,90	9,64	18,95

Que la diabetes no marque la vida de su paciente

- La educación del paciente es parte primordial del tratamiento y es la base para que logre sus metas.⁽¹⁾
- La presencia de Lipohipertrofia, reduce la absorción de insulina. La detección y manejo reducen los costos del tratamiento⁽¹⁾
- Dispositivos de calidad y un buen programa educativo son efectivos en pacientes insulino-requirientes⁽²⁾

Programa Educativo para paciente con diabetes de BD Colombia



*Que la diabetes no te marque,
se parte y comparte.*

Referencias:

1. M. Blanco et al. / Diabetes & Metabolism 39 (2013) 445–453
2. Lipohipertrofia: conocimiento y educación al tratamiento con insulina en la diabetes mellitus. Sandra Milena Cano Ibarra, Gloria Lastre Amell, María Alejandra Oróstegui Santander Revista Med 2018, 26
3. Aronson R, Gibney M A, Oza K, Benube J, Kasper-Taub K, Hirsch L. Insulin pen needles: effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. Clinical Therapeutics 2013; 35(7): 923-933

Material de uso exclusivo para profesionales de la salud. Mayor información BD Colombia. Via 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: tecno_reactivovigilancia.bd.com

COL-DC-C0002-02-2020

BD Ultra-Fine® Nano EasyFlow™ Technology

Aguja para Pen de insulina con pared extradelgada que ofrece mayor diámetro interno aumentando la rapidez de flujo



4 mm

0,5% de probabilidad aplicación IM

BD Ultra-fine™
Nano Penta Point™ EasyFlow™
Aguja para PEN de insulina
Caja x 100 Unidades 4mm - 32G
Ref: 320489
INVIMA2018DM-0017818



Reduce hasta un 62% la fuerza en el dedo pulgar⁽³⁾



Aumenta la tasa de flujo hasta un 149%⁽³⁾



Reduce hasta un 60% el tiempo en la inyección de la insulina⁽³⁾



ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia y factores asociados con deficiencia de vitamina D en una población adulta joven de dos instituciones de educación superior en Cali y Bogotá: estudio de corte transversal

Prevalence and factors associated with vitamin D deficiency in young adults of two higher education institutions in Cali and Bogotá: A cross-sectional study

Daza AM¹, Casanova ME², Rojas NA³, Triana OJ¹, Ocampo MB⁴

¹Médico, Epidemiólogo. Sanofi-Aventis Colombia, Bogotá, Colombia.

²Médico, Médico Internista. Universidad Libre, seccional Cali, Colombia.

³Médico, Epidemiólogo, Salubrista. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

⁴Médico, Epidemiólogo, PhD (c) en Educación. Universidad Libre, seccional Cali, Colombia.

Autor de correspondencia: Ángela María Daza

Correo electrónico: angela.daza@sanofi.com

Fecha de recepción: 12/08/2019

Fecha de aceptación: 11/12/2019

Resumen

La deficiencia de vitamina D es considerado un problema de salud pública. Aunque algunos estudios han evaluado la deficiencia de vitamina D en poblaciones de riesgo (adultos mayores, posmenopáusicas), existen pocos datos en población adulta joven y mucho menos en poblaciones latinoamericanas. Se realizó un estudio de corte transversal con 205 universitarios entre 18 y 45 años en 2 ciudades colombianas para establecer la prevalencia y los factores asociados con la deficiencia de vitamina D. Se consideró como deficiencia de vitamina D un valor menor o igual de 20 ng/mL de 25-hidroxivitamina-D. Se estableció una prevalencia de deficiencia de vitamina D del 22,4 % (IC 95 % 17- 29). Se encontró que el género masculino y fototipo Fitzpatrick IV se asociaron de manera independiente con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, mientras el consumo de pescado y la exposición al sol de miembros inferiores al hacer ejercicio lo disminuyeron.

Palabras clave (MeSH): vitamina D, deficiencia de vitamina D, estudios transversales, prevalencia, adulto joven.

Abstract

Vitamin D deficiency is considered a public health problem. Some studies have found vitamin D deficiency in at-risk populations (elderly, postmenopausal ages) but there are few data on young adult population and even less information in Latin American populations. A cross-sectional study was conducted with 205 university students, between 18 and 45 years in 2 Colombian cities to establish the prevalence and vitamin D deficiency associated factors. Vitamin D deficiency was defined as 25-hydroxyvitamin-D levels less than 20 ng/mL. A prevalence of vitamin D deficiency of 22.4 % (95 % CI 17-29) was established. It was found that male gender and Fitzpatrick IV phototype were independently associated with increased risk of vitamin D deficiency; while regular fish consumption and sun exposure of lower limbs during exercise decreased the risk of vitamin D deficiency.

Keywords (MeSH): vitamin D, vitamin D deficiency, cross-sectional study, prevalence, young adult.

Introducción

La vitamina D es un elemento fundamental en el proceso de regulación del metabolismo mineral óseo, a través del mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fósforo (1, 2). Su deficiencia es causa de raquitismo en los niños y de osteomalacia en los adultos (3, 4). Adicionalmente está asociada con osteoporosis y riesgo elevado de fracturas (5).

Evidencia reciente sugiere que niveles bajos de esta vitamina pueden estar asociados con enfermedades neoplásicas, autoinmunes, inflamatorias, cardiovasculares y diabetes *mellitus* (6). Este impacto potencial ha hecho que la deficiencia de vitamina D actualmente sea considerada como un problema de salud pública (7). Diferentes países han documentado una alta prevalencia de niveles bajos de vitamina D, inclusive en países con latitudes cercanas a la línea ecuatorial, en donde se asume que los niveles de exposición a la radiación ultravioleta podrían prevenir esta deficiencia, o en países industrializados, en donde se ofrecen alimentos fortificados, que incluyen vitamina D (8, 9). Existen diferentes factores asociados con los niveles bajos de vitamina D, dentro de los que vale la pena mencionar la edad, el nivel de exposición solar, el tipo de ropa, el fototipo, el uso de protectores solares, la nutrición y la ingestión de suplementos vitamínicos (6).

La 25-hidroxivitamina-D (25 OHD) es considerada como el marcador más exacto y confiable de los niveles séricos de vitamina D y de la deficiencia de vitamina D. Según la guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología Americana y el Instituto de Medicina de Estados Unidos, esta se define como un valor menor o igual de 20 ng/mL (50,0 nmol/L) (10, 11). Cuando se encuentran valores entre 21 y 29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L) se considera que hay insuficiencia, mientras que niveles iguales o superiores de 30 ng/mL se consideran suficientes (o normales).

Se estima que, en Europa, Estados Unidos y Canadá, la deficiencia de vitamina D puede oscilar entre un 20 % y un 100 % en la población de adultos mayores (7, 11). En el caso de la población de adultos jóvenes, los datos oscilan entre el 20 % y el 80 %, aunque un estudio realizado en adolescentes de todas las razas en Estados Unidos mostró que el 42 % presentaba deficiencia de acuerdo con la definición adoptada en este trabajo (7, 12). En Latinoamérica existen datos para México, en donde se reportan prevalencias hasta del 28 % en adultos, para Chile se reporta un 27 % y para Brasil la situación parece ser más alarmante, con valores del 77 % de prevalencia de deficiencia de vitamina D en población adulta (7).

En Colombia no se han realizado estudios que permitan establecer la prevalencia de déficit de vitamina D en la población adulta joven. Dada esta problemática se planteó el presente estudio con el objetivo de establecer la prevalencia y los factores asociados con la deficiencia de vitamina D en un grupo de adultos jóvenes sanos de dos instituciones de educación superior en las ciudades de Cali y Bogotá en Colombia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal en dos instituciones de educación superior en las ciudades de Bogotá (altitud: 2600 metros) y Cali (altitud: 1000 metros), respectivamente. Se incluyeron voluntarios sanos entre 18 y 45 años a través de un muestreo secuencial por conveniencia, en el que se involu-

craron estudiantes, personal docente y administrativo. Se excluyeron sujetos con enfermedad hepática, renal o patologías de malabsorción; mujeres embarazadas, en período de lactancia materna o menopáusicas; personas que consumieran algún suplemento vitamínico o medicamento que afectara el metabolismo óseo; deportistas de alto rendimiento; y sujetos con fototipo V y VI según la escala de Fitzpatrick (13, 14).

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en el supuesto de una base poblacional de aproximadamente 5000 personas por institución educativa y una prevalencia esperada de deficiencia de vitamina D del 50 %, con un error tipo I del 5 % y una precisión mínima de la estimación del 10 %. Bajo estos escenarios se obtuvo un tamaño de muestra de 95 sujetos por institución, para un tamaño de muestra total de 195 individuos.

La recolección de la información se realizó por profesionales de la salud previamente entrenados en la evaluación de las variables de interés. Se midieron aspectos demográficos, antecedentes médicos (comorbilidades, hábitos alimentarios y toxicológicos), evaluación clínica (examen físico y evaluación de fototipo) y niveles de vitamina D a partir de una muestra de sangre (25-hidroxivitamina-D), las cuales fueron procesadas en un laboratorio clínico certificado con la técnica de electroinmunofluorescencia y por personal capacitado en la interpretación. La extracción de la muestra fue consentida y aceptada por los participantes, quienes firmaron un consentimiento informado. La información fue diligenciada en un instrumento de recolección, que luego fue digitado en una base de datos para ser analizado en el software estadístico Stata (StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP. ®) (15). Se seleccionó aleatoriamente el 10 % de los datos digitados para validar contra instrumentos recolectados. El estudio fue clasificado de acuerdo con la normativa colombiana de investigación (Resolución 8430 de 1993) como investigación con riesgo mínimo. Su realización fue aprobada por el Comité de Ética Institucional y cada participante firmó un consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo según la escala de medición de cada una de las variables de interés. Se emplearon medidas de tendencia central, medidas de dispersión y estadísticas de posición en los casos de variables continuas. Para las ordinales o dicotómicas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

El cálculo de la prevalencia de deficiencia de vitamina D se realizó tomando como casos positivos los reportes iguales o menores de 20 ng/mL, sobre el total de la población incluida en el estudio (11). Asimismo, el cálculo de la prevalencia de insuficiencia tomó como valores de referencia los niveles entre 21 y 29 ng/mL, sobre el total de la población de estudio. Finalmente, la prevalencia de suficiencia se calculó tomando como casos positivos los que tuvieran valores iguales o superiores de 30 ng/mL.

Se llevó a cabo una exploración de posibles factores asociados con la deficiencia de vitamina D. Para este efecto se emplearon pruebas paramétricas y no paramétricas, según el comportamiento de las variables. Para estimar posibles asociaciones epidemiológicas se calculó el riesgo relativo indirecto (*Odds Ratio* - OR), con sus respectivos intervalos de confianza. Con los factores que resultaron significativos desde el punto de vista estadístico, o aquellos con relevancia clínica, se construyó un modelo con el método de regresión logística. Este modelo se validó con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (16).

Resultados

Se incluyeron 205 individuos reclutados en dos centros de educación superior de las ciudades de Bogotá (n = 104: 50,7 %) y Cali (n = 101: 49,2 %). El 34,6 % fue de sexo masculino y las edades oscilaron entre 18 y 44 años, con una mediana de 21 años. Las características básicas de la población de estudio se resumen en la **Tabla 1**, donde se presentan los datos globales y discriminados por centro.

Niveles de 25-hidroxivitamina-D (25 OHD)

Los niveles de vitamina D oscilaron entre 11,1 ng/mL y 56 ng/mL. El 50 % de los individuos de esta muestra se encontró entre 22 ng/mL y 33 ng/mL, con una mediana de 27,9 ng/mL. Los datos estadísticos descriptivos para toda la muestra y discriminados por centro se presentan en la **Tabla 2**.

Se presentan los percentiles 25, 50 y 75; valores mínimos y máximos; promedio y desviación estándar.

Prevalencia de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de 25-hidroxivitamina-D

La prevalencia de deficiencia fue del 22,4 % (IC 95 % 17 %-29 %), de insuficiencia del 35,2 % (IC 95 % 28 %-42 %) y de suficiencia (>30 ng/mL) del 42,4 % (IC 95 % 35 %-49 %). Si se combinan los datos de deficiencia e insuficiencia se obtiene la prevalencia de niveles bajos de vitamina D, que para esta muestra alcanza el 57,6 %. En la **Tabla 3** se presentan los datos globales y discriminados por centro.

Tabla 1. Características generales de los 205 adultos jóvenes incluidos en el estudio

Variable	Centro 1: Bogotá (n = 104)		Centro 2: Cali (n = 101)		Datos globales (n = 205)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo masculino	42	40,3	29	28,7	71	34,6
Fototipo						
Fototipo I	7	6,7	12	11,9	19	9,3
Fototipo II	36	34,6	32	31,68	68	33,17
Fototipo III	49	47,12	33	32,67	82	40
Fototipo IV	12	11,5	24	23,7	36	17,6
Tabaquismo						
Nunca	91	87,5	85	84,2	176	85,8
Exfumador	7	6,7	10	9,9	17	8,3
Fumador activo	6	5,8	6	5,9	12	5,85
Uso de bloqueador solar						
Nunca	23	22,1	7	6,9	30	14,6
Pocas veces	28	26,9	14	13,8	42	20,5
Algunas veces	17	16,3	24	23,7	41	20
Casi siempre	10	9,6	15	14,8	25	12,2
Siempre	26	25	41	40,5	67	32,7
Edad (mediana [RIQ])	22	20-26	21	19-23	21	20-24
Peso (mediana [RIQ])	63,5	55,5-78,7	61	54-70	62	54,5-74
Talla (mediana [RIQ])	166	160-173	167	160-170	167	160-172
IMC (mediana [RIQ])	23,4	21,2-26,3	22,1	20,3-24,4	22,9	20,8-25,2

RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 2. Niveles de 25-dihidroxitamina-D en 205 adultos jóvenes según la ciudad donde se realizó el estudio

Centro	n	Mínimo	p25	p50	p75	Máximo	Promedio	Desviación estándar
Bogotá	104	11,3	22,9	30	35,6	56,07	29,7	8,9
Cali	101	11,1	20	26	32	56	26,8	9,13
Total	205	11,1	22	27,91	33	56,07	28,3	9,12

Tabla 3. Prevalencia de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D en 205 sujetos participantes según la ciudad donde se realizó el estudio

Vitamina D	Centro 1 (n = 104)			Centro 2 (n = 101)			Total (n = 205)		
	n	%	IC 95%	N	%	IC 95%	n	%	IC 95 %
Suficiencia	55	52,9	42,8-62,7	32	31,7	22,7-41,7	87	42,4	35-49
Insuficiencia	31	29,8	21,2-39,5	41	40,6	30,9-50,8	72	35,2	28-42
Deficiencia	18	17,3	10,6-25,9	28	27,7	19,2-37,5	46	22,4	17-29

Centro 1: Bogotá; Centro 2: Cali.

Factores asociados con deficiencia de 25-hidroxitamina-D

Se estudió el comportamiento de una serie de variables sociodemográficas, clínicas y de hábitos frente a su potencial efecto en los niveles de 25-hidroxitamina-D menores o iguales de 20 ng/mL (deficiencia). En cuanto a las variables sociodemográficas solo se documentó una asociación con el sexo masculino (OR: 2,05; IC 95 % 1,06-3,9), con el antecedente de exposición de las piernas al sol durante actividades al aire libre (OR: 0,3; IC 95 % 0,07-0,92) y con el consumo habitual de pescado 1 o más veces por semana (OR: 0,35; IC 95 % 0,14-0,79).

No fue posible establecer asociaciones con algunos atributos clínicos, como peso, talla e índice de masa corporal (IMC), ni tampoco con otros hábitos de alimentación. El detalle de los análisis de todos los factores estudiados se presenta en la **Tabla 4**.

Análisis multivariado

Se construyó un modelo con el método de regresión logística, en el que se documentó un conjunto de posibles predictores capaces de explicar la ocurrencia de niveles de 25-hidroxitamina-D menores o iguales de 20 ng/mL, incluido el sexo masculino, el consumo de pescado 1 o más veces a la semana, la práctica de actividades al aire libre con las piernas descubiertas y el fototipo tipo IV de Fitzpatrick. Los estimadores epidemiológicos ajustados se presentan en detalle en la **Tabla 5**. El modelo planteado fue sometido a la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (valor $p = 0,92$), en el que se documentó un adecuado ajuste de los predictores seleccionados. De forma complementaria se estableció que el modelo propuesto clasifica correctamente en el 78 % de los individuos.

Discusión

El presente trabajo estudió la prevalencia de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D en una muestra de adultos sanos de dos centros de educación superior en las ciudades de Bogotá y Cali, en Colombia.

Este trabajo reporta una prevalencia de deficiencia de vitamina D del 22,4 % en dos poblaciones de adultos jóvenes en Colombia. También se encontró que el género masculino y el fototipo Fitzpatrick IV se asociaron de manera independiente con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, mientras que el consumo de pescado y la exposición al sol de miembros inferiores mientras se hace ejercicio disminuyeron dicho riesgo.

La prevalencia de deficiencia de vitamina D del 22,4 % (IC 95 % 17-29) contrasta con otros estudios, como el de Gordon y colaboradores en población multirracial de adolescentes, en el que la deficiencia alcanza una prevalencia del 42 %, resultados que llaman la atención sobre la recomendación de la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología, en la que no se recomienda el tamizaje en la población general (11, 12). Este hecho debería ser revisado, puesto que en las últimas décadas se han establecido claras asociaciones entre la deficiencia de vitamina D y una serie de patologías, dentro de las cuales vale la pena destacar el cáncer, la diabetes *mellitus* y las enfermedades cardiovasculares, entre otras, en las poblaciones de adultos mayores y poblaciones de riesgo; pero no se ha identificado si la deficiencia crónica desde la adolescencia o la juventud se correlaciona con la deficiencia en la adultez (6). La deficiencia de vitamina D es una condición que cumple con los criterios de una patología susceptible de tamización, puesto que si se detecta a

tiempo puede ser tratada, lo que modifica el curso clínico de potenciales enfermedades asociadas (17).

En el contexto colombiano, ya se había documentado una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis; sin embargo, este sería el primer trabajo que ha evaluado la deficiencia de vitamina D en población adulta sana colombiana, dejando al descubierto que, así como en otras partes del mundo, esta situación podría constituir un problema de salud pública en Colombia (7, 18, 19).

Esta investigación estableció que el género masculino presenta más riesgo que el femenino, debido a que en los análisis

(variado y multivariado) para cada una de las variables de sexo se evidenció una diferencia significativa para el masculino, lo que no hace necesario tener igual cantidad de hombres y mujeres para realizar la comparación. Estos datos fueron consistentes con el hallazgo de Mitchell y colaboradores, quienes documentaron un comportamiento similar en población americana en la ciudad de Boston (20). Estudios previos han documentado una posible asociación entre condiciones raciales y el nivel de vitamina D, en el que se encontraron niveles bajos en población de raza negra, hecho que puede ser explicado por el efecto que la pigmentación puede tener frente al metabolismo de la vitamina D (21).

Tabla 4. Análisis bivariado entre posibles factores asociados con deficiencia de vitamina-D

Variable	25-hidroxivitamina-D ≤20 ng/mL		25-hidroxivitamina-D >20 ng/mL		OR	IC 95 %	Valor p*
	n	%	n	%			
Sexo masculino	22	47,8	49	30,8	2,05	1,06-3,9	0,03
Fototipo IV vs. I-III	12	26	24	15	1,98	0,8-4,6	0,08
Bloqueador solar siempre o casi siempre	16	34,7	76	47,8	0,58	0,27-1,2	0,11
Exposición solar mayor de 15 minutos día/semana previa	20	43	85	53	0,66	0,32-1,36	0,23
Quemadura solar: casi siempre/siempre	5	11	23	14,4	0,72	0,2-2,11	0,5
Expone el rostro al sol en actividades al aire libre	43	93	145	91	1,38	0,36-78	0,6
Expone las manos al sol en actividades al aire libre	33	72	120	75	0,8	0,37-1,88	0,6
Expone los brazos al sol en actividades al aire libre	36	78	134	84	0,67	0,28-1,71	0,3
Expone las piernas al sol en actividades al aire libre	4	8,7	38	23,9	0,3	0,07-0,92	0,02
Consume Omega 3 o aceite de hígado de bacalao	2	4	10	6	0,67	0,06-3,3	0,6
Consume pescado 1 o más veces por semana	10	21	70	44	0,35	0,14-0,79	0,006
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ			Valor p**
Edad	21	20-28	21	20-24	NA	NA	0,46
Peso (kg)	65,5	54-78	61	54,5-71	NA	NA	0,17
Talla (cm)	167	163-174	165	160-171	NA	NA	0,07
IMC (kg/m ²)	23,4	20,6-26,4	22,8	21-25	NA	NA	0,36
Horas semanales de actividades deportivas al aire libre	0	0-1	0	0-2	NA	NA	0,28

*Prueba de Chi2. **Prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Valores $p < 0,05$: se consideraron estadísticamente significativos.

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 5. Análisis multivariado mediante regresión logística de los posibles factores asociados de manera independiente con deficiencia de vitamina D

Variable	OR	IC 95 %	Valor p
Sexo masculino	3,2	1,5-6,8	0,002
Fototipo IV	2,4	1,04-5,7	0,039
Consumo de pescado 1 o más veces por semana	0,3	0,13-0,7	0,005
Exposición de las piernas durante actividades al aire libre	0,3	0,09-0,96	0,043

En el presente trabajo no se evaluó la raza, sino que se empleó la escala de fototipos de Fitzpatrick, con el propósito de identificar si la sensibilidad de la piel frente a la radiación ultravioleta podría estar asociada con el nivel de vitamina D. En este estudio no se incluyeron sujetos de fototipo V y VI, que corresponden a los individuos de raza negra; solo se incluyeron personas de fototipos I a IV y se documentó un riesgo importante (OR ajustado: 2,4; IC 95 % 1,04-5,7) para los sujetos de fototipo IV. Este hecho puede explicarse por el nivel de pigmento que estos sujetos poseen en la piel, el cual puede afectar la síntesis de la vitamina D. Esta situación es relevante para la población colombiana, puesto que un porcentaje importante de la población pertenece al fototipo IV; por tanto, debería contemplarse la necesidad de considerar la implementación de medidas de tamización y suplementación en esta población.

Otros hallazgos de esta investigación permiten identificar dos aspectos que pueden tener un efecto protector sobre la deficiencia de vitamina D, como son el consumo regular de pescado y la exposición al sol de las piernas durante actividades al aire libre. En relación con la ingestión regular de pescado, los resultados son consistentes con el estudio de Joh y colaboradores, quienes documentaron una relación entre los niveles de vitamina D y el consumo regular de pescado en la población adulta joven en Corea (22). Por otra parte, el hecho de que en este estudio se haya encontrado una asociación con la realización de actividades al aire libre exponiendo el área de las piernas, puede ser explicado por el efecto potencial de tener un volumen importante de área corporal bajo la acción de la radiación ultravioleta. La existencia de esta asociación está sustentada en el conocimiento proveniente de la fisiología y la epidemiología sobre el papel de la radiación ultravioleta en el metabolismo de la vitamina D (2, 6). A pesar de este hallazgo, vale la pena destacar el hecho de que en el presente estudio se exploraron múltiples comportamientos relacionados con la exposición solar y medidas de protección, como el bloqueador

solar. Resulta llamativo que para esta población de estudio no fue posible establecer asociaciones entre el nivel de vitamina D y este tipo de comportamientos.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran:

- Este trabajo fue realizado en dos instituciones de educación superior de las ciudades de Cali y Bogotá, que pueden contar con condiciones específicas para la población que las alberga y esto podría limitar la extrapolación de los resultados a la población joven y sana de Colombia
- Por su característica de estudio de corte transversal, este no es adecuado para establecer asociaciones causales
- Debido a la prevalencia de deficiencia encontrada, los datos de *odds ratio* de prevalencia de los factores relacionados pueden sobreestimar una posible asociación
- No se midieron los niveles de paratohormona con los que se hubiese podido establecer correlación entre sus niveles y los de la vitamina D y completar el perfil metabólico
- Si bien los datos obtenidos sobre alimentación y actividad física no fueron detallados y se utilizó la forma de autoreporte como fuente de información, esta fue suficiente para identificar asociaciones ya reconocidas en la literatura científica.

Considerando estas limitaciones, la importancia de la presente investigación radica en el hecho de haber documentado una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en población adulta joven sana. Además, se disminuyeron los sesgos mediante factores, como el color de la piel (escala de Fitzpatrick), que no consideró los fototipos V y VI, y al excluir participantes con antecedentes recientes de mala absorción, diarreas, estado de lactancia materna, entre otros.

Este estudio, junto con el trabajo de Gordon y colaboradores realizado en Estados Unidos, llama la atención sobre una prevalencia de hasta el 42 % en adolescentes, lo que abre las posibilidades a nuevas preguntas: primero, si la deficiencia de vitamina D asociada con enfermedades metabólicas y riesgo cardiovascular del adulto tiene un componente de cronicidad que deba ser manejado desde la juventud; segundo, si la medición y los puntos de corte actuales establecidos están sobreestimados (23). Se deberán realizar estudios poblacionales a gran escala para responder a estas preguntas.

Conflictos de interés

Ángela María Daza y Oscar J. Triana son empleados de Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Fuente de financiación

Este estudio fue financiado por Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Referencias

1. Yu S, Fang H, Han J, Cheng X, Xia L, Li S, et al. The high prevalence of hypovitaminosis D in China: a multicenter vitamin D status survey. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(8):e585.
2. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int*. 1991;40(6):1177-89.
3. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-72.
4. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):321-31.
5. Bell TD, Demay MB, Burnett-Bowie SA. The biology and pathology of vitamin D control in bone. *J Cell Biochem*. 2010;111(1):7-13.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
7. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:138-45.
8. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):671-80.
9. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos*. 2012;7:155-72.
10. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1087s-91s.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
12. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):531-7.
13. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124:869-71.
14. Sánchez G, Nova J. Confiabilidad y reproducibilidad de la escala de fototipos de Fitzpatrick antes y después de un ejercicio de estandarización clínica. *Biomedica*. 2008;28:544-50.
15. Hamilton LC. Stata Bookstore: statistics with stata: version 12. 8ª edición. Editorial Cengage. 2013.
16. Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115(1):92-106.
17. Friis RH, Sellers TA. Epidemiology for public health practice. 4ª edición. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 2009. p. 717.
18. González Devia D, Zúñiga Libreros C, Kattah Calderón W. Vitamin D insufficiency in adults patients with low bone mass and osteoporosis in the Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. *Rev Colomb Reumatol*. 2010;17(4):212-8.
19. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(4):164-9.
20. Mitchell DM, Henao MP, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SA. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in healthy adults. *Endocr Pract*. 2012;18(6):914-23.
21. Harris SS. Vitamin D and African Americans. *J Nutr*. 2006;136(4):1126-9.
22. Joh HK, Lim CS, Cho B. Lifestyle and Dietary Factors Associated with Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Korean Young Adults. *J Korean Med Sci*. 2015;30(8):1110-20.
23. Vannucchi E, Weingarten Berezovsky M, Masson L, Cortés Y, Sifontes Y, Bourges H. Propuesta de armonización de los valores de referencia para etiquetado nutricional en Latinoamérica (VRN-LA). *ALAN*. 2011;61(4):347-52.

**Asegúrese que
al hacer el
cambio de una
Teriparatida a
otra, sea por un
medicamento
Eficaz y Seguro.**

**Intercambiar de teriparatida
a Biosett®
no altera la eficacia ni seguridad
del tratamiento para su paciente.**

Se comparó el Switch de teriparatida a Biosett® y no se encontraron diferencias significativas en eficacia y seguridad.¹

Haga el cambio
con seguridad a

1. Comparación de la eficacia y seguridad clínicas de Osteofortil® (Osteofortil marca registrada en Argentina, en Colombia Blosett) respecto a Forteo®, ReNIS IS000948. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0195788. Presentado en ENDO 2015, San Diego, California, y en World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, WCO-IOF-ESCEO 2015 en Milán, Italia, 2015.

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

[illegible]

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Quemerina, omentina-1 y miR-103p y su relación con la diabetes *mellitus* gestacional

Chemerin, omentin-1 and miR-103p and their relationship with gestational diabetes mellitus

Sosa García BC¹, Mendieta Zerón H², Hinojosa Juárez AC¹, García MC³

¹Universidad Autónoma del Estado de México.

²Universidad Autónoma del Estado de México, Hospital Materno-Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz".

³Universidad de Santiago de Compostela, España, CITOBES laboratorio del Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS)/departamento de Fisiología.

Autor de correspondencia: Betsy Corina Sosa García

Correo electrónico: sosabetsy@gmail.com

Fecha de recepción: 22/08/2019

Fecha de aceptación: 10/12/2019

Resumen

Diversos genes pueden desencadenar la diabetes *mellitus* gestacional (DMG), considerada como un problema de salud pública de etiología compleja y multifactorial.

Objetivo: presentar una revisión de tema de la evidencia científica disponible sobre el impacto de la expresión de los genes omentina-1, quemerina y miR-1013p, implicados en el desarrollo de la DMG.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda de estudios electrónicos transversales a través de la base de datos registrados en MEDLINE y PUBMED, publicados durante 2010-2019, que valoraran mediciones de los tres genes en mujeres con DMG.

Resultados: ocho artículos cumplieron con los criterios de inclusión, cuatro artículos midieron los niveles de quemerina, tres de omentina-1 y uno de miR-103p. Entre los niveles de quemerina se mostró que la circulación de quemerina y miR-103p se correlacionó positivamente con las variables metabólicas durante el primer y tercer trimestre del embarazo. Se demostró que la liberación de omentina-1 fue mayor en el tejido adiposo vs. placenta cuando se presenta obesidad.

Conclusión: la expresión de genes y la presencia de obesidad están relacionados con el desarrollo de la diabetes *mellitus* gestacional.

Palabras clave: diabetes gestacional, genes, obesidad, tejido adiposo, glucosa.

Abstract

Several genes can trigger gestational diabetes mellitus (GDM), considered a public health problem of complex and multifactorial etiology.

Objective: To present a topic review of the available scientific evidence regarding the impact of omentin-1, chemerin and miR-1013p gene expression in the development of GDM.

Materials and methods: A search of studies published during 2010-2019 about the three genes in women with GDM was carried out through MEDLINE and PUBMED.

Results: Eight articles met the inclusion criteria: four articles measured chemerin levels, three omentin-1 and one miR-103p. It was shown that the circulation of chemerin and miR-103p were positively correlated with the metabolic variables during the first and third trimester of pregnancy, it was also demonstrated that the omentin-1 release was higher in adipose tissue vs. placenta in cases of obesity.

Conclusion: Chemerin and miR-103p expression seems to related with the development of GDM.

Keywords: Diabetes, gestational, genes, obesity, adipose tissue, glucose.

Introducción

La diabetes *mellitus* gestacional (DMG) es una de las complicaciones obstétricas más comunes; esta es de origen multifactorial, relacionada con la predisposición genética, ganancia excesiva de peso, sedentarismo, hábitos alimentarios inadecuados y por trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (1, 2). La DMG se define como una intolerancia a los carbohidratos, caracterizada por disfunción de las células β y resistencia a la insulina, que resulta en hiperglucemia de severidad variable de inicio durante el embarazo, considerándose el trastorno metabólico más frecuente durante la gestación (3, 4).

Se reconoce que, independientemente de las cifras de glucosa que se hayan alcanzado durante el embarazo, la mayoría de las mujeres con DMG regresan a parámetros normales des-

pués del parto, sin embargo, estas presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), considerada una problemática de salud a nivel mundial, pues, de acuerdo con datos reportados por la Organización Mundial de Salud (OMS), la prevalencia ha aumentado del 4,7 % en 1980 al 8,5 % en el año 2014 y se ha proyectado que será la séptima causa de mortalidad en el año 2030 (5). Por otra parte, el Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) menciona que dos de cada cinco mujeres con diabetes se encuentran en edad reproductiva y la mitad del total de casos de hiperglucemia en el embarazo afecta a mujeres menores de 30 años, lo que representa más de 60 millones de mujeres en todo el mundo (6).

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016 indicó que el 10,3 % de las mujeres reportan valores más elevados de glucosa que los hombres (8,4 %). Esta tendencia en México, por el solo hecho de ser mujer, agrega un mayor riesgo en la población mexicana femenina (10 % en un porcentaje conservador) de desarrollar DMG que mujeres de otros países y, de hecho, si se agregan factores de riesgo, el porcentaje de las que pueden desarrollar esta complicación metabólica se eleva al 45 % (7).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de DMG se consideran antecedentes de DMG en embarazos anteriores, DMT2 en familiares de primer grado, mortalidad perinatal, hijos macrosómicos, malformaciones congénitas, síndrome de ovario poliquístico (SOP), hipertensión arterial, glucosuria, edad ≥ 30 años, índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² y obesidad (6, 8).

En lo que concierne al embarazo fisiológico, este se caracteriza por una serie de cambios endocrinos, metabólicos y vasculares, donde el almacenamiento de grasa materna aumenta. En este sentido, se ha comprobado que la DMG se asocia con un incremento de los niveles de ácidos grasos libres posprandiales debido a una capacidad reducida de insulina, que dificulta el proceso de lipólisis (9). Por ello, en la actualidad, la obesidad y la DMG constituyen una de las asociaciones más frecuentes y mortales para la madre, así como para su descendencia (10).

Recientemente, la investigación se ha centrado en el estudio de genes mediadores que podrían desempeñar un papel en el desarrollo de la DMG, como los derivados del tejido adiposo quemerina, omentina y miR-103p (11, 12). Estos genes tienen importantes funciones autocrinas/paracrinas, que regulan la diferenciación y proliferación celular, así como el metabolismo de lípidos, glucosa e intervienen en la apoptosis y biogénesis en el tejido adiposo (13-17).

Quemerina (RARRES2 o TIG2)

Es un gen que se expresa en el tejido adiposo de individuos con obesidad y actúa como un importante regulador de la inflamación, la aterosclerosis y la sensibilidad a la insulina (18). La unión de la quemerina con su receptor CMKLR ocasiona inhibición de la fosforilación del estimulador de la insulina y activación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) e indu-

ce resistencia a la insulina en el músculo esquelético, siendo considerado uno de los principales genes del desarrollo de los componentes del síndrome metabólico (18).

En el 2014, van Poppel y colaboradores reportaron, en madres con DMG, que los niveles de quemerina en la sangre de la arteria fetal se elevaron en aproximadamente un 60 % ($p \leq 0,05$) (19). Por otro lado, la quemerina de la sangre del cordón venoso fue mayor en los bebés de mujeres con obesidad ($p < 0,01$).

Omentina-1 (ITLN1)

La omentina-1 es un gen que se identificó por primera vez en 2003 a partir del tejido adiposo omental visceral. Hay dos isoformas altamente homólogas de omentina, omentina-1 y omentina-2; sin embargo, la omentina-1 es la principal forma circulante en el plasma humano, al relacionarse con la obesidad, DMT2, síndrome metabólico y SOP (20-22). La omentina tiene la capacidad de regular las actividades metabólicas relacionadas con la sensibilidad a la insulina y antiinflamatorias, lo que ofrece protección cardiovascular en las enfermedades como la obesidad y la DMT2 (22).

La omentina se sintetiza y secreta por diferentes tipos celulares, tales como preadipocitos, células madre mesenquimales, células progenitoras endoteliales, macrófagos, linfocitos B y linfocitos T (22). Esta hormona desempeña un papel importante en la modulación de la sensibilidad a la insulina mediante el factor paracrino y endocrino, donde aumenta la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa a nivel local del tejido adiposo omental. A medida que aumenta la transducción de la señal de la insulina a través de la activación, la proteína cinasa (Akt/mL proteína cinasa B) modula la distribución de la grasa corporal entre el depósito de grasa visceral y subcutánea (18). Por otro lado, ya que la omentina se secreta en la sangre humana, esta puede mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en sitios distantes, como músculos, hígado y tejido adiposo subcutáneo (18-22). Con la información disponible hasta ahora, la expresión del gen de quemerina se ha considerado como un marcador de adiposidad (18).

Se han encontrado niveles más elevados de omentina en sujetos con peso saludable en comparación con sujetos con sobrepeso u obesos, independiente de la edad y el género; por otro lado, existe una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de omentina y la medición de la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA, IMC, circunferencia abdominal y niveles de leptina e insulina (22).

MIR-103-3P

Los miARN se han identificado como nuevos biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades, por ejemplo, los miARN derivados del tejido adiposo tienen un papel importante en la regulación de la expresión génica en el propio tejido adiposo (13).

Entre los miARN implicados en la adipogénesis se encuentran miR-103, miR-146-b y miR-148-a, mientras que los miARN asociados con el desarrollo de la resistencia a la insulina son miR-103-3p, estos últimos afectan la vía de señalización del receptor de insulina (8, 23). En lo que concierne a miR-103 y miR-107, estos tienen un papel clave en la sensibilidad de la insulina, DMT2, obesidad y proliferación de células intestinales, debido a la inhibición de la traducción del ARNm o al potenciar la degradación del ARNm (23).

Jensen y colaboradores mencionan que los microARN están influenciados principalmente por factores no genético, en específico, los niveles de miR-103 se asocian con la adipogénesis del tejido adiposo subcutáneo, aumento del IMC y niveles de glucosa en plasma y hemoglobina glucosilada (HbA1c) en humanos (23).

El objetivo del presente trabajo fue presentar una revisión de tema de la evidencia científica disponible para describir el efecto de la expresión de los genes omentina-1, quemerina y miR-1013p, implicados en el desarrollo de la DMG.

Materiales y métodos

Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y PUBMED en inglés y español, utilizando las palabras claves: (Chemerin/Omentin-1/miR103p[filter]) AND ("Diabetes, Gestational"[Mesh] OR "GDM") OR ("Diabetes, Pregnancy, Adipose Tissue" [Mesh]).

Estrategia de búsqueda

Se hizo una revisión de los resultados de los genes y su relación con el desarrollo de la DMG. Este proceso de búsqueda tuvo tres etapas:

- Formulación del problema, donde se identificó el problema y se formuló la pregunta que guio la revisión de tema, así como el objetivo de esta.
- Localización y selección de estudios primarios, definiendo los criterios de selección de los estudios y las características de la población.
- Análisis y presentación de resultados, caracterizando los estudios.

La pregunta que guio la revisión de tema fue: ¿cuáles son las características de los resultados de los genes omentina-1, quemerina y miR-1013p en mujeres con DMG en las variables metabólicas de glucosa, insulina, Hb1Ac, HOMA-IR, con los niveles de quemerina, omentina-1 y miR103p?

Selección de estudios

Se incluyeron aquellos artículos de tipo transversales, descriptivos, publicados entre los años 2010 y 2019, siguiendo los criterios PRISMA. La población por estudiar fue mujeres cursando embarazos únicos con diagnóstico de DMG con mediciones de las adipocinas omentina-1, quemerina y miR-103p. Se excluyeron de la búsqueda de informa-

ción los estudios de pacientes con diagnóstico de DMT1 o DMT2 (**Figura 1**).

Extracción de datos

Cada estudio se analizó de forma independiente por los autores. De esta manera se alcanzó un consenso, luego se agruparon para facilitar la comprensión de los resultados de todos los artículos revisados. El control de calidad de la información se llevó a cabo mediante tablas en las que se registró la siguiente información: nombre del autor, año, país escenario del estudio, nombre de la revista, factor de impacto y Qualis de la misma (**Tabla 1**).

Resultados

Siguiendo los criterios de búsqueda citados en el apartado anterior, a modo de búsqueda inicial se registraron 87 artículos. Así, se realizó una evaluación de esta primera muestra de artículos siguiendo los criterios comentados anteriormente, excluyéndose de los resultados de la presente revisión 80 artículos referentes a estudios no ajustados a la temática de la revisión, que son la expresión de los genes de omentina-1, quemerina y miR-103p. Así, al término del proceso de selección se escogieron ocho artículos, de los cuales, cuatro midieron los niveles de quemerina, tres de omentina-1 y solo uno de miR-103p (**Figura 1**) (24-26, 28-31).

Los artículos seleccionados procedieron de los siguientes países: Alemania, Australia, China, Corea, España, Grecia y el 100 % de los artículos fue en inglés (24-26, 28-31). Este resultado puede estar relacionado con el hecho de que los estudios se encontraron en las bases de datos que abarcan revistas indexadas (**Tabla 1**). En relación con la distribución de las revistas de publicación de los estudios, se comprobó que el 100 % es internacional. Se destaca el mayor factor de impacto atribuido al *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* con 2,94 puntos según el *Journal Citation Reports* (JCR) (29). En cuanto a Qualis solo 5 revistas presentaron esa estratificación: 3-A1, 1-A2 y 1-B1 (**Tabla 1**) (25, 27, 29, 31).

La totalidad de los artículos revisados son estudios transversales (**Tabla 2**) (24-31). Siete estudios tuvieron lugar en hospitales de servicios especializados con tecnología intermedia, oferta de servicios médicos, de apoyo diagnóstico y terapéutico, atención de urgencia y emergencia (25-31). La media del número de muestra de pacientes que se utilizó en los estudios fue de 91, con un mínimo de 15 en el grupo control vs. 94 y un máximo de 144 participantes en el grupo control y 212 en el grupo a comparar (**Tabla 2**) (27, 29, 30).

En el 57 % de los estudios se explicaron los criterios de exclusión, mientras el 42,8 % no explican los criterios de inclusión que guiaran sus estudios (24-30). Cabe mencionar que en la totalidad de los artículos no se explica cómo los autores realizaron el cálculo muestral (24-31). La mayoría de los estudios emplearon dos grupos para contrastar los resultados:

mujeres con embarazo sin DMG o con riesgo o diagnóstico de DMG (**Tabla 3**) (24, 27-29, 31).

Cabe destacar que los criterios de diagnóstico de DMG utilizados en los estudios fueron a través del examen de tolerancia oral a la glucosa (27-34). Esta prueba se emplea para la detección de diabetes tipo 2 (33). El análisis de la expresión de los genes de quemerina y omentina-1 se llevó a cabo a través del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), mientras que la medición de la expresión de miR-103p fue con extracción

y purificación de miARN (**Tabla 3**) (24-31). Con respecto a los datos obtenidos en los estudios se establecieron tres apartados:

Quemerina y DMG

En 2010, Pfau y colaboradores realizaron un estudio transversal para investigar los niveles de quemerina en la circulación en 40 mujeres con DMG vs. 80 pacientes sin DMG, emparejadas por la edad gestacional e insulina en ayunas (24). Se encontró que los niveles séricos de quemerina se correlacio-

Tabla 1. Caracterización de las revistas de los estudios analizados

	Autor, año	País escenario del estudio	Nombre de la revista	Factor de impacto de la revista	Qualis
Quemerina	Pfau y colaboradores, 2010 (24)	Alemania	Homem Research in Pediatrics	1,7	-
	Ye y colaboradores 2017 (25)	China	Gynecological Endocrinology	1,04	B1
	Cheon y colaboradores 2017 (26)	Corea	Yonsei Medical Journal	1,564	-
	Panayoula y colaboradores, 2018 (27)	Grecia	Peptides	2,851	A2
Omentina-1	Barker y colaboradores, 2012 (28)	España	Plos One	1,16	A1
	Abell y colaboradores, 2017 (29)	Australia	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	2,94	A1
	Abell y colaboradores, 2018 (30)	Australia	The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology (ANZJOG)	1,766	-
miARN-103p	Carreras-Badosa y colaboradores, 2015 (31)	España	Journal Clinical Endocrinology and Metabolism	2,842	A1

Figura 1. Flujograma de información de las etapas de búsqueda y selección de estudios bajo la declaración PRISMA (32).

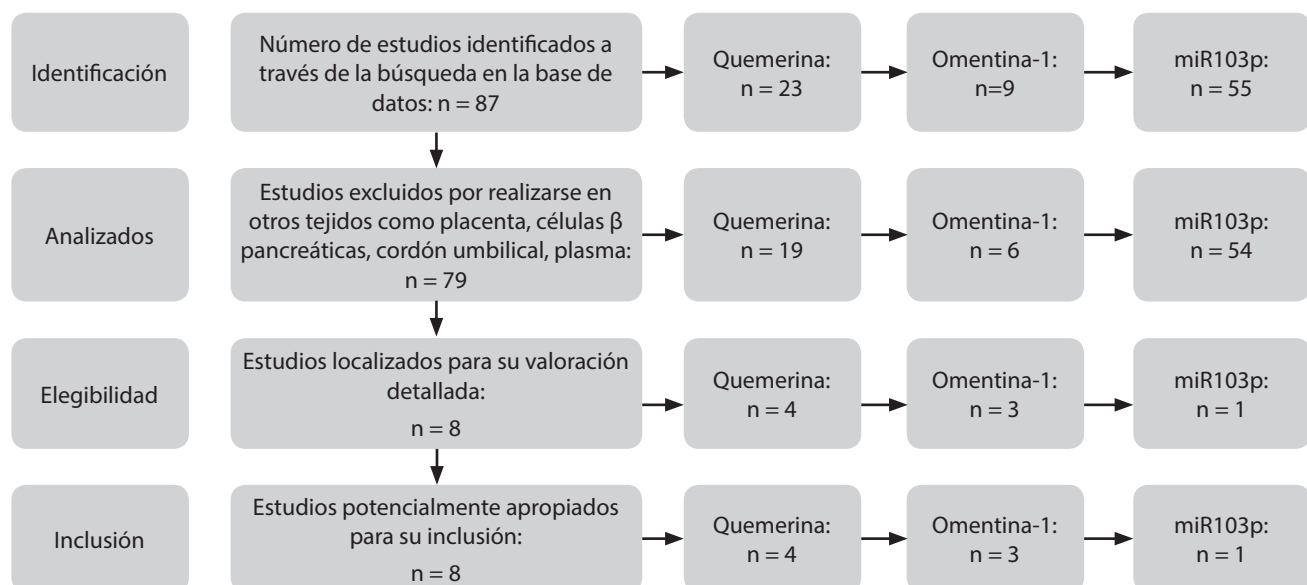


Tabla 2. Caracterización de los estudios analizados

	Autor, año, país escenario del estudio	Tipo de estudio	N	Objetivo
Quemerina	Pfau y colaboradores, 2010, Alemania (24)	Transversal	Pacientes de control (n = 80) y DMG (n = 40)	Investigar los niveles de quemerina en circulación en pacientes con DMG vs. pacientes sin DMG emparejadas por la edad gestacional e insulina en ayunas
	Ye y colaboradores, 2017, China (25)	Transversal	212 mujeres a las 8-12 SDG. Después de la detección de DMG se incluyeron 19 con DMG y 20 al azar de 144 mujeres con TNG que acudieron al Hospital Central Xiangyang	Investigar la asociación entre el nivel de quemerina en el primer trimestre del embarazo y el riesgo de DMG
	Cheon y colaboradores, 2017, Corea (26)	Transversal	102 mujeres recién diagnosticadas con DMG que acudieron al departamen- to ambulatorio de Endocrinología y Metabolismo en el Hospital Sagrado Corazón de Hallym University en el período de mayo 2009 a mayo 2010	Investigar la relación entre los niveles séricos de quemerina y TA visceral
	Panayoula y colaboradores, 2018, Grecia (27)	Transversal	De 38 mujeres embarazadas para el fin de los estudios: 23 mujeres embarazadas (TNG) y 15 con DMG que acudieron al Hospital Central Universitario	Examinar si las adipocinas circulantes y su expresión de ARNm en el tejido adiposo y la placenta están alteradas en el embarazo con DMG
Omentina-1	Barker y colaboradores, 2012, España (28)	Transversal	44 mujeres con TNG y con obesidad y 39 mujeres sin obesidad con DMG (n = 39) que acudieron al Hospital de la Misericordia para la investigación de la mujer	Determinar el efecto de la obesidad materna y DMG sobre los niveles circu- lantes de omentina-1 en el cordón um- bilical y el plasma materno, expresión de genes y liberación de omentina-1 de la placenta humana y del TA
	Abell y colaboradores, 2017, Australia (29)	Transversal	103 mujeres con embarazo nor- moevolutivo y factores de riesgo a desarrollar DMG que acudieron al Hospital de Salud Monash en Melbourne	Investigar la asociación de adipocinas y otras sustancias inflamatorias con desarrollo de DMG utilizando muestras de suero de ECA
	Abell y colaboradores, 2018, Australia (30)	Transversal	94 mujeres control 40 mujeres con DMG	Prevenir el exceso de peso durante el embarazo en mujeres en riesgo de DMG
miARN-103p	Carreras-Badosa y colaboradores, 2015, España (31)	Transversal	70 mujeres embarazadas que acu- dieron al Hospital Dr. Josep Trueta	Definir el patrón de los miARN circu- lantes en la obesidad gestacional y pregestacional y explorar sus asocia- ciones con los parámetros metabólicos maternos y con marcadores para el crecimiento pre y posnatal

DMG: diabetes mellitus gestacional, ECA: ensayo controlado aleatorio, IMC: índice de masa corporal, TA: tejido adiposo, TNG: tolerancia normal a la glucosa.

naron positivamente con la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, creatinina sérica, insulina en ayunas, HOMA-IR, triglicéridos y leptina ($p < 0,05$). Las mujeres con DMG tuvieron valores de glucosa más altos en comparación con los controles ($p = 0,001$) (24).

En 2017, Ye y colaboradores realizaron un estudio transversal para investigar la asociación entre el nivel de quemerina

en el primer trimestre del embarazo y el riesgo de DMG en 212 mujeres, con una edad gestacional de 8-12 semanas (SDG) (25). Después de la detección de DMG se incluyeron 19 pacientes con DMG y 20 al azar en 144 mujeres con tolerancia normal a la glucosa (TNG). Los autores reportaron que los niveles de quemerina en el grupo DMG ($146,60 \pm 38,91$ ng/mL) fueron significativamente más bajos vs. el grupo TNG ($187,23 \pm 46,83$

Tabla 3. Características de diseño de los estudios incluidos

	Autor, año, país escenario del estudio	Grupos	Criterios de selección	Cálculo de tamaño muestral	Criterios de diagnóstico de DMG	Técnica de medición de genes
Quemerina	Pfau y colaboradores, 2010, Alemania (24)	Grupo control DMG	Inclusión: no Exclusión: sí	No	PTGO 75 g: Ayuno: 5,3 mmol/L 1 h: 10,0 mmol/L 2 h: 8,6 mmol/L	Quemerina determinada con ELISA de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes (BioVendor, Mo-drice, República Checa)
	Ye y colaboradores, 2017, China (25)	Mujeres con TNG DMG	Inclusión: no Exclusión: sí	No	PTGO 75 g: criterios de IADPSG: Ayuno: 5,1 mmol/L 1 h: 10,0 mmol/L 2 h: 8,5 mmol/L	Las concentraciones séricas de quemerina se midieron utilizando kits ELISA Minneapolis, MN, de acuerdo con las instrucciones del fabricante
	Cheon y colaboradores, 2017, Corea (26)	Grupo control DMG	Inclusión: sí Exclusión: sí	No	HbA1c	Los niveles de quemerina se midieron utilizando un kit de inmunoensayo enzimático (Mesdia, Seúl, Corea)
	Panayoula y colaboradores, 2018, Grecia (27)	Mujeres embarazadas con TNG y mujeres con DMG	Inclusión: sí Exclusión: sí	No	PTGO 75 g: Ayuno: 95 mg/dL 1 h: 180 mg/dL 2 h: 155 mg/dL	La cuantificación de leo genes se realizó por medio de PCR (LightCycler, ROCHE, Mannheim, Germany)
Omentina-1	Barker y colaboradores, 2012, España (28)	Grupo control DMG	Inclusión: sí Exclusión: no	No	PTGO 75 g: ADIPS Ayuno: 5,5 mmol/L 2 h: 8,0 mmol/L	El kit ELISA omentina-1 se obtuvo de Cusabio Biotech Co. y se realizó de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes
	Abell y colaboradores, 2017, Australia (29)	Grupo control con riesgo de DMG	Inclusión: sí Exclusión: no	No	Criterios de diabetes en el embarazo Australia (ADIPS 1998) Ayuno: 5,5 mmol/L 2 h: 8,0 mmol/L	Omentina-1 se midió utilizando el ELISA Millipore (EZH0MNTN1-29K)
	Abell y colaboradores, 2018, Australia (30)	Grupo control mujeres con DMG	Inclusión: sí Exclusión: no	No	Criterios de diabetes en el embarazo Australia (ADIPS 1998) Ayuno: 5,5 mmol/L 2 h: 8,0 mmol/L	Omentina-1 se midió utilizando el ELISA Millipore (EZH0MNTN1-29K)
miARN-103p	Carreras-Badosa y colaboradores, 2015, España (31)	Mujeres embarazadas Control sin obesidad Embarazo más obesidad Embarazo más peso pregestacional	Inclusión: sí Exclusión: no	No		La extracción y purificación de miARN circulante se obtuvo mediante la venopunción estándar y la centrifugación EDTA-coated Vacutainer Tubes (Becton Dickinson). La cantidad de ARN aislado se determinó con aNano-dropND-1000 espectrofotómetro (Nanodrop Technologies)

ADIPS: Australasian Diabetes in Pregnancy Society; DMG: diabetes mellitus gestacional; IADPSG: Asociación Internacional de Grupos de Estudios sobre Diabetes y Embarazo; PTGO: prueba de tolerancia oral a la glucosa; TNG: tolerancia normal a la glucosa.

ng/mL) durante el primer trimestre ($p < 0,05$), pero más alto durante el tercer trimestre del embarazo en el grupo de DMG vs. TNG ($308,56 \pm 56,43$ ng/mL vs. $227,53 \pm 46,49$ ng/mL, $p < 0,05$), correlacionándose positivamente con la aparición de DMG durante el primer trimestre ($p = 0,05$). El riesgo de DMG se asoció positivamente con el nivel sérico de quemerina en el primer trimestre ($r^2 = 0,652$, $p = 0,001$), ajustado por IMC (25).

En 2017, Cheon y colaboradores realizaron un estudio transversal en 102 mujeres recién diagnosticadas con DMG para investigar la relación entre los niveles séricos de quemerina y la adiposidad visceral en el período de mayo 2009 a mayo 2010 (26). Se reportó que los niveles séricos de quemerina mostraron correlaciones positivas significativas con IMC, circunferencia de cintura y grasa visceral, así como con los niveles de HOMA-IR y niveles de triglicéridos (26).

En 2018, Panayoula y colaboradores realizaron un estudio transversal en 38 mujeres embarazadas (23 con TNG y 15 con DMG) y encontraron que la expresión del ARNm de quemerina en tejido adiposo subcutáneo y visceral fue significativamente mayor en comparación con la expresión en placenta (8 a 24 veces, $p < 0,02$ y 6 a 10 veces $p < 0,05$, respectivamente) (27). Más aún, en casos de obesidad con DMG, la expresión de ARNm de quemerina en tejido visceral fue significativamente mayor comparada con la que se registró de mujeres con TNG sin obesidad ($16,12 \pm 9,16$ vs. $5,51 \pm 1,41$, $p < 0,05$), la cual se mantuvo significativa después del ajuste por edad y HOMA-IR [$F(1,19) = 5,91$, $p = 0,025$] (27).

Omentina y DMG

En 2012, Barker y colaboradores realizaron un estudio para determinar el efecto de la obesidad materna y DMG sobre los niveles circulantes de omentina-1 en el cordón umbilical y el plasma materno, y la expresión de genes y la liberación de omentina-1 de la placenta humana y tejido adiposo en 44 mujeres con TNG con obesidad y 39 con DMG sin obesidad (28). Se comprobó que los niveles de omentina-1 fueron mayores de las 11 SDG en comparación con las 28 SDG. Agregándose a este dato también se encontró que la liberación de omentina-1 fue mayor en la placenta en comparación con el tejido adiposo. Sin embargo, la expresión génica de omentina-1 fue significativamente inferior en placenta y tejido adiposo obtenido de mujeres con obesidad materna preexistente (28).

En 2017, Abell y colaboradores realizaron un estudio transversal para investigar la asociación de adipocinas y otras sustancias inflamatorias con el desarrollo de DMG en 103 mujeres con embarazo normoevolutivo y factores de riesgo para desarrollar DMG (29). En su abordaje encontraron que la obesidad materna se asoció con niveles significativamente más bajos de omentina-1 en el plasma materno y que la expresión del gen omentina-1 fue menor en la placenta y en el tejido adiposo obtenido de mujeres con obesidad preexistente. Además de esto, la liberación de omentina-1 en el tejido adiposo fue significativamente menor en las embarazadas con obesidad (29).

En 2018, el mismo grupo de Abell y colaboradores realizó un estudio transversal para prevenir la excesiva ganancia de peso en mujeres con riesgo de desarrollar DMG en 94 mujeres control y en 40 mujeres con DMG, sin obtener asociación entre los niveles de omentina-1 e IL-6 con biomarcadores de riesgo de desarrollar DMG de acuerdo con la sensibilidad y la especificidad de la prueba del área bajo la curva y las características maternas (30).

miR103p y DMG

En 2015, Carreras-Badosa y colaboradores condujeron un estudio transversal para definir el patrón de los miARN circulantes en la obesidad gestacional y pregestacional y explorar sus asociaciones con los parámetros metabólicos maternos y con marcadores para el crecimiento pre y posnatal en 70 mujeres embarazadas, en las que hallaron que 13 de los 18 miARN se encontraban presentes de manera diferente entre mujeres con embarazos normales y mujeres con DMG (31). Entre ellos se demostró que miR103p está asociado con aumento de peso durante el embarazo y se encontró una asociación positiva con las vías reguladoras de señalización de la insulina, considerándose, por tanto, un importante regulador de la adipogénesis (31).

Discusión

La DMG surge cuando se presenta resistencia a la insulina y reducción en la secreción de la insulina. Estos dos elementos pueden verse afectados por la cantidad de tejido adiposo pregestacional y su aumento durante la gestación. Como consecuencia, un papel fisiopatológico importante podría estar cubierto por expresión de genes que directa o indirectamente, a través de una respuesta inflamatoria crónica, agravaría la resistencia a la insulina, lo que promueve el inicio de DMG (34).

Está bien establecido que el tejido adiposo tiene un papel más allá de la regulación energética y que la expresión de genes tiene un papel importante en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la obesidad (23). La evaluación simultánea de la expresión de diferentes genes a partir del tejido adiposo y las correlaciones con los parámetros clínicos es importante para comprender mejor la aparición de la DMG. En este trabajo de revisión de tema se analizaron ocho artículos, de los cuales, cuatro midieron los niveles de quemerina, tres de omentina-1 y solo uno de miR-103p (24-31).

De acuerdo con los datos obtenidos, los niveles de quemerina mostraron una fuerte asociación con las cifras de presión arterial, insulina, HOMA-IR, triglicéridos y leptina, así como con la función renal, en comparación con las embarazadas sanas (24). En el estudio de Cheon se confirma que los niveles de quemerina se han implicado en la diferenciación de adipocitos y la estimulación de la lipólisis; además, esta hormona disminuye la absorción de glucosa basal e induce la resistencia a la insulina (26). Con base en los resultados de esta revisión se puede afirmar que en mujeres con DMG, los niveles de queme-

rina fueron mayores en el tercer trimestre en comparación con el primer trimestre (25). Los resultados son consistentes con los informes anteriores, que han confirmado que los niveles séricos de quemerina están relacionados con la edad gestacional (32-35).

También se observó que las concentraciones de quemerina mostraron una correlación positiva con el IMC, circunferencia de cintura, grasa visceral, HOMA-IR y niveles de triglicéridos (27). Estos resultados confirman los hallazgos que mencionan que la quemerina se asocia significativamente con el IMC, circunferencia de cintura, así como con diversos componentes del síndrome metabólico (36).

La información encontrada indica que la expresión de quemerina en el tejido adiposo subcutáneo y visceral es significativamente mayor en comparación con la expresión en placenta (27). Al respecto se sabe que la cantidad de tejido adiposo visceral es una medida predictora importante de riesgo cardiometabólico, sin embargo, se ha sugerido que la razón entre los componentes visceral y subcutáneo puede ser un indicador más apropiado para evaluar la predisposición para acumular grasa visceral y las alteraciones cardiometabólicas, como la diabetes (37). Por otra parte, en 2010, Bozaoglu y colaboradores mencionaron que los niveles plasmáticos de quemerina son hereditarios y tienen un papel como estimulador de la angiogénesis y hacen hincapié en el hecho de que los niveles de quemerina en plasma son mayores en las mujeres que en los hombres, además, aumentan con la edad y con los componentes del síndrome metabólico (38).

Los estudios que midieron la expresión del gen de omentina-1 hallaron cifras mayores en placenta en comparación con el tejido adiposo (28-30). Sin embargo, cuando se presenta obesidad en la mujer, estas cifras disminuyen significativamente (28). A la omentina se le ha atribuido la capacidad de regular la sensibilidad a la insulina, lo que ofrece protección cardiovascular en casos de diabetes (20). Esto concuerda con lo expuesto por Tan y colaboradores, en 2008, quienes hallaron una disminución de omentina-1 y aumento de las variables de insulina y glucosa en mujeres con SOP en comparación con un grupo control (36).

Una limitación de este estudio es que los criterios de calidad para seleccionar los artículos podrían parecer laxos; sin embargo, debido a la escasez de resultados con los genes de interés y el tema de diabetes gestacional, habríamos obtenido información extremadamente escasa.

En su conjunto, la información hallada revela que la omentina-1 está regulada por la insulina y la glucosa; esto puede, en parte, explicar la disminución de los niveles de omentina-1 observada en mujeres con sobrepeso (7). Sin embargo, también hay algunas discrepancias, pues no se encontraron asociaciones entre la omentina-1 e IL-6 con biomarcadores de riesgo para el desarrollo de DMG (35). Finalmente, los estudios con el análisis de la expresión de miR-103p en mujeres embarazadas

reportan una disminución de este gen en los casos metabólicos más adversos; es decir, mayor incremento de peso durante el embarazo, así como de los niveles de glucosa, HbA1c, HOMA-IR y triglicéridos (31). En los embarazos con obesidad, los miARN derivados del tejido adiposo pueden comunicarse con la placenta e inducir cambios en su función, que pueden contribuir al desarrollo de la DMG (39).

Conclusión

La expresión de genes en el acúmulo excesivo de tejido adiposo en la mujer gestante contribuye con el desarrollo de la DMG y de las complicaciones en la madre y su descendencia. Se recomienda aumentar la investigación para poder extraer datos más concluyentes sobre los genes y la relación con el metabolismo de la glucosa. El análisis bibliográfico también permitió identificar que se carece de publicaciones en revistas en español.

Los estudios se concentran en artículos de tipo transversal y enfoque cuantitativo. Sin embargo, la escasez de estudios experimentales muestra la necesidad de realizar estudios clínicos prospectivos. La evaluación de riesgo de DMG se debe realizar durante la primera visita prenatal en mujeres con factores de riesgo. La Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), utilizada en los artículos como criterios para diagnosticar la DMG, es una herramienta de detección masiva para la DMG (25, 28-30, 40).

En el 2010, la IADPSG estableció los nuevos criterios diagnósticos para DMG, adoptada en 2013 por la OMS y en 2014 por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que se basa en el riesgo de resultados adversos durante el embarazo, donde un solo valor alterado es suficiente para establecer el diagnóstico (40). Con estos criterios diagnósticos, la prevalencia de diabetes gestacional se eleva aproximadamente 18 %, con repercusión en los costos de los sistemas de salud. Sin embargo, se sugiere que la prueba oral a la glucosa se realice cuando se presentan factores de riesgo, para su mejor diagnóstico y tratamiento.

Con respecto al tipo de estudio, el 100 % corresponde al tipo transversal. Este tipo de diseño se caracteriza por una única medida de las variables de interés, no habiendo seguimiento ni control en la fase de diseño de las variables predictoras (24-31, 39). Dado que la exposición y el resultado son examinados al mismo tiempo, existe una ambigüedad temporal en su relación, lo que impide establecer inferencias causa-efecto (41).

En cuanto al análisis del sistema Qualis, solo cinco estudios analizados de las revistas indexadas a las que pertenecen son sometidos a la clasificación Qualis, la cual se actualiza anualmente y sigue una serie de criterios definidos por la Coordinación de Perfeccionamiento de Personal de Enseñanza Superior (CAPES), tales como número de temas, indexación, número de instituciones editoriales, factor de impacto basado en JCR. Las calificaciones, llamadas estratos, ocurren en una escala (A1, la más alta; A2; B1; B2; B3; B4; B5; C; con puntaje cero) (28, 30-35, 42).

Conflictos de interés

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna índole.

Fuentes de financiación

El presente estudio no recibió patrocinio de ningún tipo.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a las instituciones que han hecho posible la realización del trabajo presentado, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, al Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” y a la Universidad Autónoma del Estado de México.

Referencias

- Flores L, Solorio I, Melo M, Trejo J. Embarazo y obesidad: riesgo para desarrollo de diabetes gestacional en la frontera norte de México. *Gac Méd Méx*. 2014;150:73-8.
- Farias J, Pérez C, Saavedra D. Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas. *Rev Fac Med*. 2016;64(4):769-75.
- Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Hernández M. El nuevo enfoque hacia la diabetes gestacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(1):1-3.
- Bakris G, Blonde L, Boulton A. Standards of medical care in diabetes. 2018. *J Clin Appl Res Educ*. 2018;41(1):S1-159.
- Arroyo L, Burbano J. Diabetes y pie diabético: una problemática mundial abordada desde la fisioterapia. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes y Metab*. 2019;6(3):199-208.
- Márquez G. Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo. *Asoc Latinoam Diabetes*. 2007;1-14.
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016. Informe Final de Resultados. 2016.
- Gastaldelli A, Gaggini M, De Defronzo R. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. *Diabetes*. 2017;66:815-22.
- Atégo M, Grissa A, Hichami K, Dramane L, Mountairou K, Miled A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4137-43.
- Roll J, González N. Diabetes y obesidad: estudio en un área de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2005;21:5-6.
- de Gennaro G, Palla G, Battini L, Simoncini T, Prato S, Bertolotto A, et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(9):737-51.
- Jayabalan N, Nair S, Nuzhat Z, Rice G, Zúñiga F, Lappas M. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:239.
- Benton M, Danielson K, Jones A, Macartney D, Das S, Ziegler O, et al. miRNA signatures of insulin resistance in obesity. *Obesity*. 2017;25(10):1734-44.
- Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutov D. Elevated expression of transforming growth factor- β in adipose tissue from obese mice. *Mol Med*. 1997;3(1):37-48.
- Saleh J, Wahab R, Farhan H, Al-amri I, Cianflone K. Plasma levels of acylation-stimulating protein are strongly predicted by waist/hip ratio and correlate with decreased LDL size in men. *ISRN Obes*. 2013;2013:1-6.
- Goralski K, McCarthy T, Hanniman E, Zabel B, Parlee S, Muruganandan S, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*. 2007;282(38):28175-88.
- Arana J, Carbó R, Hernández A, Sánchez F, Espinosa R. Omentina: papel en la resistencia a la insulina, inflamación y protección cardiovascular. *Arch Cardiol Méx*. 2015;86(3):233-43.
- González F, Chávez A, Ramírez M, Pérez E, Moreno J, Saucedo M, et al. Quermatina en síndrome metabólico. *El Residente*. 2015;10(3):125-31.
- van Poppel M, Ulrich D, Schest E, Hirschmugl B, Lang U, Wadsack C, et al. Cord blood chemerin: differential effects of gestational diabetes mellitus and maternal obesity. *Endocrinol Clin*. 2013;80(1):65-72.
- Zarini GG, Exebio JC, Gundupalli D, Nath S, Huffman FG. Hypertension, poor glycemic control, and microalbuminuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2011;4(4):35-40.
- Sanchez J, López D, Pinzón A, Sepúlveda A. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. *Rev Colomb Cardiol*. 2010;17(4):167-76.
- De Souza C, Yang R, Lee M, Glynn N, Yu D, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
- Bork-Jensen B, Baun A, Bang-Bertelsen C, Grunnet L, Pociot F, Beck-Nielsen H, et al. Genetic versus non-genetic regulation of miR-103, miR-143 and miR-483-3p expression in adipose tissue and their metabolic implications - A twin study. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):508-17.
- Pfau D, Fasshauer M, Stepan H, Drynda K, Lössner U, Verlohren M, et al. Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(1):56-61.
- Yang X, Quan X, Lan Y, Ye J, Wei Q, Yin X, et al. Serum chemerin level during the first trimester of pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(10):770-3.
- Cheon D, Kang J, Lee S, Ihm S, Lee E, Choi M, et al. Serum chemerin levels are associated with visceral adiposity, independent of waist circumference, in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Yonsei Med J*. 2017;58(2):319-25.
- Panayoula C, Panagiotis H, Konstantinos P, Eirini M, George S, Sotirios A, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2018;101:157-66.
- Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLoS One*. 2012;7(8):1-8.
- Abell SK, Shorakae S, Harrison C, Hiam D, Moreno A, Stepto N, et al. The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(8):1-20.
- Abell SK, Teede H, Boyle J, Stepto N, De Courten B, Harrison CL, et al. Role of serum biomarkers to optimise a validated clinical risk prediction tool for gestational diabetes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2019;59(2):251-7.
- Carreras-Badosa G, Bonmatí A, Ortega F, Mercader J, Guindo M, Torrents D, et al. Altered circulating miRNA expression profile in pregestational and gestational obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):E1446-56.
- Moher, D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4), 264. doi: 10.7326 / 0003-4819-151-4-200908180-00135.
- El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med*. 2011;28:1194-200.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes -2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):13-28.
- Almeida E, Sabino C, Galvão I, Silva A, Grande I. Razón entre grasa visceral y subcutánea como predictor de alteraciones cardiometabólicas. *Rev Chil Nut*. 2018;45(1):28-36.
- Tan B, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski K, Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2008;57:801-8.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013.
- Bozaoglu K, Curran J, Stocker C, Zaibi M, Segal D, Konstantopoulos N, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2476-85.
- Álvarez G, Delgado J. Diseño de estudios epidemiológicos. I. El estudio transversal: tomando una fotografía de la salud y la enfermedad. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2015;32(1):26-34.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes Pregnancy study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):662-82.
- Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. Delineando a pesquisa clínica. 4a edición. Porto Alegre: Artmed. 2015.
- Martínez D. Qualis periódicos: el sistema brasileño de evaluación de revistas. *Anuario ThinkEPI*. 2019;13:1-12.



EL POLLO:

UN ALIMENTO BALANCEADO CON MÚLTIPLES
BENEFICIOS PARA LA **SALUD** Y CON UNA
GRAN **VERSATILIDAD** GASTRONÓMICA



La grasa que contiene es antiinflamatoria y protege el corazón



Contiene fósforo que contribuye a la salud ósea



Es uno de los alimentos con mayor aporte de selenio previniendo el daño celular



Es una fuente de triptófano mejorando los estados de ánimo y la sensación de saciedad



Se puede incluir en gran variedad de preparaciones



Se puede incluir en la alimentación en todas las etapas de la vida



1

Es una fuente importante de proteína de alta calidad beneficiando la formación de masa muscular

2

Comer pollo contribuye a estar activos y saludables por el aporte de las vitaminas del complejo B

3

Incluir pollo en una alimentación saludable te ayuda a la salud de los huesos y la sangre, por su contenido de vitaminas y minerales

4

El pollo mejora la nutrición de lactantes, niños y adultos mayores, por su textura, tolerancia y aporte nutricional

5

Regula los niveles de colesterol en la sangre por su aporte equilibrado de grasas insaturadas (saludables)

Conoce más en
acomerpollo.com



Avalado por:
**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950



FENAVI
Federación Nacional de
Avicultores de Colombia
Fondo Nacional Avícola



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tasa metabólica basal ¿una medición sin fundamento adecuado?

Basal metabolic rate, a meditation without adequate foundation? Review article

Sánchez PE¹, Polanco JP², Rosero RJ^{1*}

¹Médico Internista y Endocrinólogo, Centro de Obesidad Dismetabolismo y Deporte (COD2), Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

²Médico Internista y Epidemiólogo, Centro de Obesidad Dismetabolismo y Deporte (COD2), Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia:

Pedro Enrique Sánchez, Ricardo J. Rosero Revelo

Correo electrónico:

pedros0822@hotmail.com, cod2@clincalasamericas.com.co

Fecha de recepción: 25/06/2019

Fecha de aceptación: 30/10/2019

Resumen

La energía necesaria para la regulación de las funciones fisiológicas depende del equilibrio entre el aporte y el gasto energético. Un desbalance entre estas condiciones, donde se vea favorecido el consumo sobre el gasto, lleva a un incremento de la reserva, el cual, a su vez, favorece la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo; en condiciones crónicas, este reservorio energético lleva a la obesidad. A través del uso de fórmulas, se ha tratado calcular la tasa metabólica basal para considerar el aporte óptimo energético y, por ende, la individualización en la prescripción de estrategias nutricionales en el paciente sano y con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Sin embargo, estas fórmulas no han sido evaluadas ni validadas para todas las poblaciones y menos en obesidad, que es, de forma coincidente, la población donde más se usan en la práctica clínica, además del poco conocimiento en medicina y la mayor aplicación por nutrición. El propósito de este artículo es revisar los elementos que constituyen las fórmulas de cálculo de la tasa metabólica basal (TMB) y la población de estudio para evidenciar la usabilidad de estas fórmulas en la práctica clínica en pacientes sanos y con ECNT, como la obesidad y diabetes *mellitus*, dada la importancia que esto representa en el contexto del balance energético.

Palabras clave: metabolismo basal, metabolismo energético, obesidad, hipertensión, diabetes *mellitus*.

Abstract

The energy necessary for the regulation of physiological functions depends on the balance between the contribution and energy expenditure. An imbalance between these conditions, where consumption is favored over expenditure, leads to increased reserve, which in turn favors hyperplasia and hyperplasia of adipose tissue, as a form of energy reservoir. In view of the above, an attempt has been made to continuously search for the use of formulas for the calculation of the basal metabolic rate for the consideration of energy intake and, therefore, the prescription of food. However, these formulations have not always been evaluated or validated for all populations and less in obesity, which coincidentally is the population where they are most used in clinical practice, and in addition to little knowledge in medicine and greater application by nutrition. The purpose of the article is to review the elements that make up the TMB calculation forum and the study population to demonstrate the usability of these formulas in clinical practice.

Keywords: Basal metabolism, energy metabolism, obesity, hypertension, diabetes *mellitus*.

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son la nueva pandemia del siglo XXI. Sus cifras se han duplicado en las últimas 3 décadas, llegando a haber más de 1,9 billones de casos de sobrepeso y 609 millones de obesidad en mayores de 18 años (1). En la actualidad, es un problema social y se ha convertido en un reto para la salud pública al ser un factor de riesgo para condiciones como la hipertensión, dislipidemia, diabetes, eventos cerebro y cardiovasculares, problemas osteomusculares y varios tipos de cáncer (2-7). Para enfrentar esta problemática se han propuesto programas de educación basados en estilos de vida saludable, que incluyen, como piedra angular, el consumo ba-

lanceado de nutrientes y el ejercicio, buscando así mantener un balance energético entre el consumo y el gasto (8). Dado que todos los sistemas biológicos se rigen por las leyes de la termodinámica, acorde a lo cual “la energía no se crea ni se destruye, solo se transforma”, en un sistema viviente, como el ser humano, la energía química proveniente de los alimentos puede transformarse en calor, energía eléctrica, mecánica o en energía en reposo; la energía utilizada en condiciones basales se denomina gasto energético, y depende de cuatro factores: la tasa metabólica basal (TMB), el efecto termogénico de la comida, la actividad física y el cambio en la temperatura del ambiente (9).

La TMB es la energía indispensable para el desarrollo y mantenimiento de las funciones orgánicas básicas (10). Corresponde aproximadamente al 50 %-75 % del gasto energético total (GET) y se relaciona con aquella energía utilizada cuando el cuerpo está en reposo físico y psicológico, luego de una noche de sueño, sin ninguna actividad física previa, posingesta de al menos 10 horas y en un ambiente neutro; por otra parte, la tasa metabólica en reposo (TMR) solo necesita 2-4 horas de ayuno y es 10 % de la TMB. (9). Esta última suele permanecer estable por largos períodos, sin embargo, es susceptible de cambiar y puede utilizarse para el seguimiento de los pacientes mediante métodos, como la calorimetría, a pesar de la alta variabilidad interindividual según la composición corporal, edad, sexo y etnia (11). El resto del GET es la cantidad de energía gastada para la actividad física (20 %-40 %), el efecto térmico de las comidas (5 %-30 %) y, en algunos casos, las respuestas adaptativas a termogénesis y estrés psicológico (12).

En la práctica clínica, a la TMB se le ha dado un enfoque erróneo al establecer patrones que, sin evidencia científica fuerte, buscan explicar la facilidad o no de ganar peso, denominados metabolismo rápido o lento, los cuales han sido el fundamento de muchos productos en el mercado que los denominan aceleradores metabólicos. Por esta razón, es importante recordar este parámetro de medición, los componentes principales para su cálculo, comprender cuándo y en quién utilizar las fórmulas predictivas de TMB para obtener una adecuada confiabilidad, dejando siempre la pregunta si este cálculo es factible y confiable en la población con obesidad con o sin comorbilidades, la cual se promueve en diferentes áreas clínicas y, por su mal entendimiento, podría conllevar a una mala práctica en dicha población.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica internacional de los artículos publicados en las bases de datos PubMed, EBSCO host, LILACS, Medline, OVID y CLINICAL KEY, sin aplicación de límite temporal, ya que uno de los objetivos de la revisión fue buscar el origen y la utilidad de las diferentes ecuaciones predictivas de TMB en distintas poblaciones. La selección de los

artículos se realizó en función de criterios de estudios con metodología cuantitativa y cualitativa, revisiones bibliográficas, opinión de expertos, artículos originales y estudios aleatorizados realizados tanto en humanos como en animales en idioma inglés y español; además, se incluyeron los términos DeCS: “metabolismo basal”, “metabolismo energético”, “obesidad”, “hipertensión”, “diabetes mellitus”. Luego se hizo un análisis crítico sobre el tema, avalado por la información encontrada en la literatura consultada.

Medición de tasa metabólica

La TMB se expresa por unidad de medida del índice metabólico (MET), el cual equivale aproximadamente a 1 kcal/kg/h, lo que corresponde a 4184 kJ/kg/h (13). En la práctica clínica y de laboratorio se ha utilizado tradicionalmente métodos no invasivos, como la calorimetría indirecta (CI), con técnicas de medición basados en circuitos abiertos y cerrados, donde se mide el consumo de O_2 y producción de CO_2 bajo condiciones de termoneutralidad, reposo físico y mental, estándares de presión atmosférica, ayuno y ausencia de otros factores, como tabaquismo, medicamentos, fármacos psicoactivos y trastornos tiroideos no controlados.

En el circuito cerrado, el CO_2 producido es absorbido por el sistema y el O_2 se añade para mantener el volumen de gas constante; el consumo de O_2 se calcula de la tasa promedio de disminución del volumen desde el espirómetro. En promedio se ha observado que este método de CI tiende a producir mayores niveles de TMB. Los elementos requeridos para el cálculo por CI no siempre están disponibles, por lo cual, múltiples ecuaciones predictivas se han desarrollado a lo largo de los años para lograr su cálculo de forma rápida, sencilla y económica, teniendo en cuenta las características de los individuos (9). La mayoría de estos modelos predictivos incluye parámetros determinados a nivel molecular (masa, grasa), celular (líquidos y sólidos extracelulares), órgano/tisular y corporal total (masa corporal) (14).

Múltiples estudios se han realizado en poblaciones específicas, tomando como estructura los mismos parámetros, sin encontrar una correlación adecuada, dado que estas ecuaciones fueron creadas usando, en su mayoría, hombres y jóvenes blancos, saludables, de peso normal u obesos y puede afectarse por condiciones como el ejercicio durante o previo a su medida, ingesta reciente de comida, cambios de temperatura corporal, talla, peso, área de superficie corporal, género, edad, reproducción, lactación, estado emocional, niveles circulantes de hormona tiroidea, epinefrina y norepinefrina (9). Los órganos internos, como el corazón, cerebro, hígado y riñón, que corresponden al 7 % del peso corporal, son responsables del 60 % de la TMB (15). El músculo que corresponde al 40 % del peso es responsable del 18 %, teniendo normalmente el depósito de tejido graso un rol menor, sin embargo, al aumentar su cantidad, como es el caso de los pacientes obesos, esta propor-

ción puede cambiar (16). Al evaluar el grado de concordancia entre ecuaciones predictivas y los valores de CI, estudios como el de Pavlidou y colaboradores, en población caucásica, no encontró concordancia estadísticamente significativa entre la TMB medida y la estimada por distintas fórmulas, como la de Harris y colaboradores, Roza y colaboradores, Achofield, Owen, FAO/WHO/UNU, Mifflin y colaboradores, Harrington y colaboradores, así como otras descritas a lo largo del tiempo que incluyen la de Quenouille y colaboradores, donde, a pesar de haber una aproximación razonable, se encontró que debe tomarse en cuenta el índice de masa corporal en las ecuaciones de predicción para obtener mejores resultados, pues este tiene una relación inversa con la TMB (10, 17-24). Incluso, debe tenerse en cuenta la localización de residencia, pues se ha observado una sobreestimación de los valores con las fórmulas predictivas de hasta un 18,9 % en individuos que viven en latitudes tropicales (25-27). Recientemente, con la base de datos Oxford, se evaluó hombres y mujeres, distribuidos en 6 grupos de edad, una nueva ecuación predictiva, y se encontraron menores valores de TMB al compararlo con la FAO/WHO/UNU en hombres de 18-60 años y mujeres de todas las edades (**Tabla 1**) (28).

Dada la importancia de la composición corporal en algunas de las ecuaciones predictivas, en el caso de pacientes con obesidad se han realizado estudios, como el de Achamrah, el cual evaluó el impacto de los métodos de composición corporal por densitometría (DXA) o bioimpedanciometría en la exactitud de los resultados; al comparar la CI con las fórmulas predictivas se encontró una exactitud de las ecuaciones en el mejor de los casos en el 68 % y esta disminuía en pacientes con IMC >40 (33).

Tasa metabólica y composición corporal

Se ha atribuido la variabilidad intra e interindividual de la TMB a las diferencias en la composición corporal. En personas sanas, la masa magra (MM) es responsable del mantenimiento de la fuerza y funcionalidad del individuo; a esta se le atribuye 80 %-90 % de la TMB total. El tronco es un fuerte predictor de TMB y, a nivel periférico, es un indicador de salud metabólica. A la masa grasa (MG) tradicionalmente se le ha atribuido un menor impacto metabólico, siendo menos del 5 % de la TMB en personas delgadas (34). Sin embargo, al ser el tejido adiposo un órgano de distribución global, con capacidad de expansión en condiciones de exceso energético, este cobra mayor relevancia en la obesidad, dado que, al aumentar la proporción del tejido adiposo blanco a nivel subcutáneo y visceral, conlleva un mayor impacto metabólico de forma directa debido a los cambios que genera en la función mitocondrial (16).

A nivel del sustrato oxidativo, y de forma indirecta a través de cambios crónicos, dado el aumento en los niveles de adipocinas, que han mostrado relación directa con la TMB, entre ellas, la leptina se promueve la oxidación lipídica y la

biogénesis mitocondrial y se acelera el gasto energético en los tejidos periféricos; la adiponectina estimula la oxidación lipídica y la respuesta antiinflamatoria, siendo un marcador de trastornos metabólicos; la vaspina y la proteína 4 de unión a retinol (RBP4) (35-39). Sepandar y colaboradores evaluaron la TMB por CI en 263 mujeres con síndrome metabólico e IMC promedio de 33,28 kg/m², en el que se encontró la omentina 1, la cual mejora la acción de la insulina, tiene un papel significativo en la regulación de la TMB, en este caso, sin encontrar resultados concluyentes con la RBP4 y la vaspina (40-41).

La grasa visceral es más activa metabólicamente al estar asociada con hiperinsulinemia e hipercortisolismo, siendo inversamente proporcional a la tasa de oxidación grasa y flexibilidad metabólica; por otra parte, la grasa subcutánea se relaciona con mayores niveles de leptina y estradiol, así, como con mayor oxidación grasa (16). Es por esto, entre otras razones, que es importante conocer la distribución corporal como parte del estudio del estado metabólico. Hirsch y colaboradores determinaron la relación de la composición corporal total y por segmentos asociado con la TMB medido por DXA y CI en adultos con sobrepeso y obesidad. Los autores encontraron que la TMB se correlaciona positivamente con la MG ($R = 0,535$, $p = 0,009$) y MM ($R = 0,645$, $p = 0,001$) en hombres y mujeres MG ($R = 0,784$, $p < 0,001$) y MM ($R = 0,867$, $p < 0,001$).

Al realizar el análisis por segmentos hubo una relación positiva con MM en brazos ($R = 0,583$), piernas ($R = 0,664$) y tronco ($R = 0,593$) y MG en brazos ($R = 0,511$) y tronco ($R = 0,573$) en hombres, y para mujeres con todos los segmentos de MM y MG ($R = 0,522-0,879$), siendo más fuerte la MM en tronco ($R = 0,879$) y piernas ($R = 0,821$) (42). En otro estudio, Sabounchi y colaboradores encontraron que la masa libre grasa es el mejor predictor independiente de TMB, teniendo la MG un coeficiente de relación positivo moderado, sin embargo, estas dos parecen tener un impacto independiente, lo que explica la mayoría de las variaciones de la TMB (43).

Tasa metabólica como predictor de aumento y reducción de peso

Se ha descrito que cada kilogramo de masa corporal gasta entre 3 y 14 kcal/día en reposo, lo que supondría que una variación en el peso fuese inversamente proporcional a la TMB, siendo una baja TMB un predictor independiente de ganancia de peso a largo plazo, lo cual ha quedado en evidencia en estudios como el de Pimjai y colaboradores, donde, en una muestra heterogénea de 757 sujetos que incluía sujetos delgados, obesos, adultos y jóvenes metabólicamente normales y resistentes a la insulina, luego de ajustar por composición corporal, edad y género, se encontró que aquellos adultos con baja TMB, correspondiente al 15 % inferior, están más predispuestos a ganar peso que aquellos con alta TMB ubicados en el 15 % superior, así como que la tasa de cambio de peso en kilogramos y porcentaje por año fue numéricamente menor en los indivi-

Tabla 1. Ecuaciones predictivas de TMB

Referencia	Población utilizada	Ecuación para la estimación de TMB (kcal/d)	Población objetivo
Harris y Benedict (1984) (18, 29)	n = 239 sujetos blancos, 16-63 años: 136 hombres: peso $61,1 \pm 10,3$ kg con edad de 27 ± 9 años; 103 mujeres: peso $56,5 \pm 11,5$ kg con edad de 31 ± 4 años	Mujer: $655,0955 + (9,5634 \times MC) + (1,8496 \times A) - (4,6756 \times \text{edad})$ Hombre: $(13,75 \times MC) + (5,003 \times \text{altura}) - (6,755 \times \text{edad}) + 66,47$	Sana
Quenouille (1951) (24)	N = 8600. 4300 de 17-39 años, 800 mayores 40 años y 3520 menores de 1 año.	Mujer: $(2,975 \times A) + (8,90 \times MC) + (11,7 \times SC) + (3,0 \times H) - (4 \times T) + 293,8$.	Sanos. Involucra gente que vive en el trópico, evaluando efecto de etnia y clima
FAO/WHO/UNU (1987) (21)	n = 11 000. Varios grupos étnicos y amplio rango de IMC.	Mujer (18-30): $(14,7 \times MC) + 496$ Mujer (30-60): $(8,7 \times MC) + 829$. Mujer (> 60): $(10,5 \times MC) + 596$ Hombre (18-30): $(15,3 \times MC) + 679$ Hombre (30-60): $(11,6 \times MC) + 879$ Hombre (>60): $(13,5 \times MC) + 487$	Sana
Owen y colaboradores (1988) (20)	n = 44 mujeres (incluyó 8 atletas), sin especificación racial/étnica, 18-65 años, 43-143 kg.	Mujer: $795 + (7,18 \times MC)$ Hombre: $879 + 10,2 \times MC$	Sana
Mifflin y colaboradores (1990) (22)	n = 498, 19-78 años (44 ± 14). 251 hombres ($87,5 \pm 14,4$ kg). 247 mujeres ($70,2 \pm 14,1$ kg).	Mujer: $(10 \times MC) + (6,25 \times A) - (4,92 \times \text{edad}) - 161$. Hombres: $(10 \times MC) + (6,25 \times A) - (4,92 \times \text{edad}) + 5$.	Sana
Gougeon y colaboradores (2002) (30)	65 adultos, 40 mujeres y 25 hombres, IMC promedio 37 kg/m^2 .	$375 + (85 \times MC) - (48 \times MG) + (63 \times GA)$	Diabetes mellitus
Huang y colaboradores (2004) (31)	1088 adultos, edad media $44,9 \pm 12,7$ años con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, 142 con diabetes mellitus tipo 2.	$71,767 - (2,337 \times \text{edad}) + (257,293 \times 0) + (9,996 \times MC) + (4,132 \times A) + (145,959 \times 1)$	Diabetes mellitus/ Obesidad
Rodriguez y colaboradores (2010) (32)	760 mujeres de 18 a 65 años	$IMC > 35 \text{ kg/m}^2: 172,19 + (10,93 \times MC) + (3,10 \times A) - (2,55 \times \text{edad})$ $IMC < 35 \text{ kg/m}^2: 407,57 + (9,58 \times MC) + (2,05 \times A) - (1,74 \times \text{edad})$	Sana
Harrington (1997) (23)	n = 498, 19-78 años (44 ± 14). 251 hombres ($87,5 \pm 14,4$ kg). 247 mujeres ($70,2 \pm 14,1$ kg).	Mujer: $(IMC \times 28,15) - (\text{edad} \times 6,44) + 905$. Hombre: $(IMC \times 28,15) - (\text{edad} \times 6,44) + 1290$.	Obesidad
Oxford (2005) (28)	n = 10 522 (5794 hombres y 4702 mujeres)	Mujeres: 0-3 años: $(0,246 \times MC) - 0,0965$; 0-3 años: $(0,246 \times MC - 0,0965)$; 3-10 años: $(0,0842 \times MC) + 2,12$; 10-18 años: $(0,0465 \times MC) + 3,18$; 18-30 años: $(0,0546 \times MC) + 2,33$; 30-60 años: $(0,0407 \times MC) + 2,90$; >60 años: $(0,0424 \times MC) + 2,38$ Hombres: 0-3 años: $(0,255 \times MC) - 0,141$; 3-10 años: $(0,0937 \times MC) + 2,15$; 10-18 años: $(0,0769 \times MC) + 2,43$; 18-30 años: $(0,0669 \times MC) + 2,28$; 30-60 años: $(0,0592 \times MC) + 2,48$; >60 años: $(0,0563 \times MC) + 2,15$	Sanos

A: altura (cm); GA: glucosa en ayunas (mM); H: humedad; IMC: índice de masa corporal (kg/m^2); MC: masa corporal (kg); MG: masa grasa; SC: superficie corporal; T: temperatura.

duos con baja TMB (44, 45). Estas afirmaciones se observaron previamente en otros estudios, aunque con grupos poblacionales más específicos y con menor número de sujetos (46-48).

Tasa metabólica en enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT)

El cuerpo humano, en su búsqueda por mantener un estado de equilibrio energético, en presencia de alteraciones que afecten esta homeostasis, como la restricción calórica aguda y las enfermedades crónicas, puede llevar a una disminución de la TMB, la cual está sujeta a variaciones al ser influenciada por diferentes factores como la composición corporal y los cambios hormonales, presentes en la mayoría de las ECNT (49, 50). Como se mencionó, a pesar de que la utilización de ecuaciones predictivas es la forma más sencilla para calcular la TMB se ha observado, particularmente en sujetos con condiciones adicionales, una sobre o subestimación de los resultados, las cuales pueden asociarse con las diferencias en las características de la población evaluada en comparación con la población participante en los estudios de las cuales derivan originalmente estas ecuaciones (51). Christensen y colaboradores midieron la TMB por CI y la calcularon con la ecuación predictiva MSJ, al encontrar los niveles mayores en aquellos sujetos con tensión arterial elevada ($p < 0,05$) y levemente menores en mujeres con LDL elevada, a su vez, luego de ser evaluados por aproximadamente 13,6 +/- 12,8 meses y de obtener una pérdida de peso promedio de 8 +/- 11 kg y 5,5 +/- 7,3 kg para hombres y mujeres, respectivamente (22). Se encontró que no hubo una disminución significativa de la TMB, independiente del género o del estado de riesgo de salud de la condición crónica ($p > 0,05$) (52). De las ecuaciones predictivas existentes, la de Harris y MSJ son las dos más utilizadas en condiciones clínicas, estas son específicas según el género y usan la edad, altura y peso para predecir la TMB (53). Sin embargo, al no tener en cuenta los efectos de las comorbilidades asociadas a obesidad como la tensión arterial y los valores de LDL, no son exactas dado el efecto que estos han mostrado tener efecto sobre la TMB.

En mujeres con diabetes *mellitus* tipo 2, con una media de hemoglobina glucosilada de 7,7 %, Figueiredo y colaboradores compararon la medición de la TMB por CI vs. la estimada por 7 ecuaciones predictivas, que incluyen la de Harris-Benedict, FAO/WHO/UNU, Owen, Mifflin, Gougeon, Huang y Rodrigues, encontrando sobreestimación de las medidas con Huang (11,26 %, 4-18), FAO/WHO/UNU (10,58 %; 3-18) y subestimación con Mifflin (-2,58 %; [-8] - 3), siendo la medida más cercana la de Owen y Gougeon (32, 50). A pesar no haber una evidencia clara que indique como la diabetes influencia el metabolismo basal, se ha observado niveles mayores de TMB en estos pacientes al compararlos con sujetos control sin la enfermedad (9). Se ha planteado como posible relación el aumento del recambio proteico, los altos niveles de ácidos grasos libres en plasma en ayunas, el aumento de la oxidación de

carbohidratos, la hiperactividad simpática y el incremento de la gluconeogénesis, los cuales se asocian con mayor consumo energético (52, 54-56).

En pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía periférica, la TMB ha mostrado correlacionarse positivamente con el HOMA-IR, grasa visceral, glucosa basal y masa musculoesquelética (57). En el caso de pacientes con falla renal y desnutrición, se ha observado disminución de la TMB. La neumopatía crónica y el cáncer pulmonar se asocia con incremento en TMB (52).

Discusión

Con los cambios de estilo de vida modernos se ha fomentado la ingesta de comidas hipercalóricas y el sedentarismo, lo cual genera una alteración entre el aporte y el gasto energético; este desbalance favorece el incremento de la reserva energética con hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo, lo que favorece el aumento progresivo de la inflamación y promueve así el desarrollo de patologías como el sobrepeso y la obesidad, y sus comorbilidades, como la diabetes, la hipertensión, el cáncer y las enfermedades cardio y cerebrovasculares.

El GET depende en gran medida de la TMB, cuyo valor representa hasta el 75 % de la energía utilizada por el cuerpo en condiciones de reposo físico y mental. Aunque idealmente debe ser medida por métodos como la calorimetría indirecta, a lo largo de los años, dada su baja disponibilidad, se han desarrollado ecuaciones predictivas basadas en variables que incluyen la edad, género y composición corporal. En la revisión realizada, se observó una correlación subóptima de estas ecuaciones con los métodos estándar, mostrando una correlación del 70 % en el mejor de los casos. Lo anterior se podría explicar por las poblaciones usadas para los estudios presentan limitaciones o tienen características específicas que no permiten su aplicabilidad a la población general, con lo cual en su mayoría se sobreestima la TMB y los requerimientos energéticos totales (58).

Aunque tradicionalmente se ha descrito que la masa libre de grasa es el principal condicionante de la TMB y, por tanto, del GET, en el caso de la obesidad, considerada como un exceso disfuncional de tejido graso, los cambios de los niveles de grasa subcutánea y visceral son de gran relevancia como componente clave del GET, lo cual no se tiene discriminado en las ecuaciones mencionadas en este artículo y limita su utilización, lo que lleva al uso de herramientas, como la calorimetría indirecta, la cual no es siempre asequible y tiene baja disponibilidad, por lo cual no es práctico establecer su medición de forma rutinaria en el seguimiento clínico de un paciente.

Por lo anterior podemos concluir la importancia de considerar realizar estudios que permitan esclarecer la correlación de los diferentes compartimentos grasos en composición corporal, como lo son la grasa visceral, la masa grasa total o segmentaria, el porcentaje graso y los índices de riesgo antropométrico (índice cintura/altura, índice cintura/cadera, entre

otros) para poder determinar la necesidad de crear fórmulas que puedan tener mayor impacto basadas en el componente graso corporal para sujetos con obesidad. Esta última se define como un estado patológico que se caracteriza por un exceso o acumulación excesiva y general de la grasa en el cuerpo, por lo que, por su definición, parece lógico considerar nuevos métodos que calculen la TMB en pacientes con gran cúmulo de grasa, que sean de fácil uso en el día a día del médico dedicado a ver este tipo de enfermedades, con el fin de evaluar el efecto de condiciones, como los cambios en la alimentación y el ejercicio, y la predicción en la pérdida o aumento de peso.

De cierta forma, la más adecuada para considerar su uso en paciente según la edad y peso sería la ecuación de Oxford, la cual, a su vez, es poco popular. Por ello, es necesario realizar estudios en esta población, en particular, que confirmen qué variables deben tenerse en cuenta en la predicción de la TMB.

Conflicto de interés

Ninguno.

Fuentes de financiamiento

Ninguna.

Referencias

- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:6–10.
- Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1–7.
- Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218–40.
- Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2017;1863(5):1026–36.
- Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Singh G, Correa R. Obesity and its cardiovascular effects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(4).
- Francisco V, Pérez T, Pino J, López V, Franco E, Alonso A, et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: When the levee breaks. *J Orthop Res*. 2018;36(2):594–604.
- Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen P. Insights into the Link Between Obesity and Cancer. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):195–203.
- Gouma PI, Alkhaider M, Stanačević M. Metabolic rate monitoring and weight reduction/management. 2014 36th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBC 2014. 2014;3184–7.
- Doros R, Delcea A, Mardar L, Petcu L. Basal metabolic rate in metabolic disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2015;17(2):137–43.
- Pavlidou E, Petridis D, Tolia M, Tsoukalas N, Poultsidi A, Fasoulas A, et al. Estimating the agreement between the metabolic rate calculated from prediction equations and from a portable indirect calorimetry device: An effort to develop a new equation for predicting resting metabolic rate. *Nutr Metab*. 2018;15(1):1–9.
- Weyer C, Snitker S, Rising R, Bogardus C, Ravussin E. Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: Effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *Int J Obes*. 1999;23(7):715–22.
- Gropper SJ. Advanced nutrition and human metabolism. *Biochemical Education*. 2013.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):71–80.
- Wang Z, Heshka S, Gallagher D, Boozer CN, Kotler DP, Heymsfield SB. Resting energy expenditure-fat-free mass relationship: new insights provided by body composition modeling. *Am J Physiol Metab*. 2017;279(3):E539–45.
- Lazzer S, Bedogni G, Laforluna CL, Marazzi N, Busti C, Galli R, et al. Relationship between basal metabolic rate, gender, age, and body composition in 8,780 white obese subjects. *Obesity*. 2010;18(1):71–8.
- Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7(APR):1–16.
- Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918;4(12):370–3.
- Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: Resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(1):168–82.
- Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39(1):5–41.
- Owen OE. Resting Metabolic Requirements of Men and Women. *Mayo Clinic Proceedings*. 1988;63(5):503–10.
- Livesey G. Energy and protein requirements the 1985 report of the 1981 Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *Nutr Bull*. 1987.
- Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(2):241–7.
- Harrington ME, St. Jeor ST. SL. Predicting resting energy expenditure from body mass index: practical applications and limitations: annual conference proceedings, North American Association for the Study of Obesity. *J Obes Res*. 1997;5.
- Quenouille MH, Boyne AW, Fisher WB LI. Statistical Studies of Recorded Energy Expenditure of Man. *Basal Metabolism Related to Sex, Stature, Age, Climate, and Race*. *Commonw Bur Anim Nutr*. 1951;17.
- Henry CJ, Rees DG. New predictive equations for the estimation of basal metabolic rate in tropical peoples. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(4):177–85.
- Piers LS, Diffey B, Soares MJ, Frandsen SL, McCormack LM, Lutschini MJ, et al. The validity of predicting the basal metabolic rate of young Australian men and women. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(5):333–7.
- Wahrlich V, Anjos LA. Validação de equações de predição da taxa metabólica basal em mulheres residentes em Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2001;35(1):39–45.
- Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans : measurement and development of new equations. *Public Health Nutr*. 2005;8:1133–52.
- Frankenfield DC, Muth ER, Rowe WA. The Harris-Benedict studies of human basal metabolism: History and limitations. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(4):439–45.
- Gougeon R, Lamarche M, Yale JF, Venuta T. The prediction of resting energy expenditure in type 2 diabetes mellitus is improved by factoring for glycaemia. *Int J Obes*. 2002;26(12):1547–52.
- Huang KC, Kormas N, Steinbeck K, Loughnan G, Caterson ID. Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. *Obes Res*. 2004;12(5):840–5.
- Rodrigues AE, Mancini MC, Dalcaneal L, Melo ME de, Cercato C, Halpern A. Characterization of metabolic resting rate and proposal of a new equation for a female Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(5):470–6.
- Achamrah N, Jésus P, Grigioni S, Rimbert A, Petit A, Déchelotte P, et al. Validity of predictive equations for resting energy expenditure developed for obese patients: Impact of body composition method. *Nutrients*. 2018;10(1):1–11.
- Dulloo AG, Jacquet J, Solinas G, Montani JP, Schutz Y. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes*. 2010;34(2):S4–17.
- Do R, Bailey SD, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C, et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec family study. *Diabetes*. 2008;57(4):1147–50.
- Loos RJF, Ruchat S, Rankinen T, Tremblay A, Pérusse L, Bouchard C. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to resting metabolic rate, respiratory quotient, and adiposity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):26–34.
- Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes*. 2006;

38. Moradi S, Mirzaei K, Abdurahman AA, Keshavarz SA, Hossein-nezhad A. Mediatory effect of circulating vaspin on resting metabolic rate in obese individuals. *Eur J Nutr*. 2016;
39. Ansar H, Mirzaei K, Malek A, Najmafshar A, Hossein-Nezhad A. Possible resting metabolic rate modification by the circulating RBP4 in obese subjects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2015;
40. Yang R-Z, Lee M-J, Hu H, Pray J, Wu H-B, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Metab*. 2006;55(1):249-59.
41. Farnaz Sepandar, Elaheh Rashidbeydi, Zhila Maghnooli, Leila Khorrami-Nezhad, Massomeh Hajizadehghaz KM. The association between resting metabolic rate and metabolic syndrome may be mediated by adipokines in overweight and obese women. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13:530-4.
42. Katie R. Hirsch, Abbie E. Smith-Ryan, Malia N.M. Blue, Meredith G. Mock and ETT. Influence of Segmental Body Composition and Adiposity Hormones on Resting Metabolic Rate and Substrate Utilization in Overweight and Obese Adults. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(6):635-43.
43. Sabounchi NS, Rahmandad H, Ammerman A. Best-fitting prediction equations for basal metabolic rate: Informing obesity interventions in diverse populations. *Int J Obes*. 2013;37(10):1364-70.
44. Wang Z, Ying Z, Bosy-Westphal A, Zhang J, Heller M, Later W, et al. Evaluation of specific metabolic rates of major organs and tissues: Comparison between nonobese and obese women. *Am J Hum Biol*. 2011;23(3):333-8.
45. Anthanont P, Jensen MD. Does basal metabolic rate predict weight gain? *Am J Clin Nutr*. 2016;104(4):959-63.
46. Tataranni PA, Harper IT, Snitker S, Del Parigi A, Vozarova B, Bunt J, et al. Body weight gain in free-living Pima Indians: Effect of energy intake vs expenditure. *Int J Obes*. 2003;
47. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WGH, et al. Reduced Rate of Energy Expenditure as a Risk Factor for Body-Weight Gain. *N Engl J Med*. 1988;318(8):467-72.
48. Buscemi S, Verga S, Caimi G, Cerasola G. Low relative resting metabolic rate and body weight gain in adult Caucasian Italians. *Int J Obes*. 2005;29(3):287-91.
49. Bray G. Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients. *Lancet*. 1969;2(7617):397-8.
50. de Figueiredo Ferreira M, Detrano F, Coelho GM de O, Barros ME, Serrão Lanzillotti R, Firmino Nogueira Neto J, et al. Body Composition and Basal Metabolic Rate in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr Metab*. 2014;1-9.
51. Kien CL, Ugrasbul F. Prediction of daily energy expenditure during a feeding trial using measurements of resting energy expenditure, fat-free mass, or Harris-Benedict equations. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):876-80.
52. Christensen RAG, Raiber L, Wharton S, Rotondi MA, Kuk JL. The associations of resting metabolic rate with chronic conditions and weight loss. *Clin Obes*. 2017;7(2):70-6.
53. Miller S, Milliron BJ, Woolf K. Common prediction equations overestimate measured resting metabolic rate in young hispanic women. *Topics in Clinical Nutrition*. 2013;28(2):120-35.
54. Payne PR, Waterlow JC. Relative energy requirements for maintenance, growth, and physical activity. *The Lancet*. 1971;2(7717):210-1.
55. Tredget EE, Yu YM. The metabolic effects of thermal injury. *World J Surg*. 1992;16(1):68-79.
56. Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J. Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes*. 1989;38(5):550-7.
57. Sampath Kumar A, Arun Maiya G, Shastry BA, Vaishali K, Maiya S, Umakanth S. Correlation between basal metabolic rate, visceral fat and insulin resistance among type 2 diabetes mellitus with peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(1):344-8.
58. De Oliveira EP, Orsatti FL, Teixeira O, Maestá N, Burini RC. Comparison of predictive equations for resting energy expenditure in overweight and obese adults. *J Obes*. 2011;534714.

SISTEMA MINIMED™ 670G

EL PRIMER SISTEMA DE BOMBA DE INSULINA AUTOAJUSTABLE DEL MUNDO^{1,2,3}

Se requiere cierta interacción del usuario.

- **Ajusta automáticamente la infusión de insulina basal**, basándose en las lecturas de monitorización continua de glucosa (MCG).
- La tecnología SmartGuard™ acerca el manejo de la diabetes **a una tecnología totalmente automatizada**.



Permite establecer múltiples patrones basales durante el día y la noche, pero puede ser muy difícil predecir y adaptarse a las necesidades basales únicas que cambian diariamente.

Ajusta la insulina basal automáticamente cada 5 minutos, basándose en los valores de glucosa del sensor para adaptarse a las necesidades únicas de insulina de los pacientes.

SE ADAPTA A LAS NECESIDADES ÚNICAS DE CADA PACIENTE PARA AYUDAR A MAXIMIZAR SU TIEMPO EN RANGO.

Se requiere cierta interacción del usuario

RESULTADOS DEL ENSAYO PIVOTAL, ADULTOS (14-75 AÑOS)^{2,3}

MODO AUTOMÁTICO DE SMARTGUARD™

↓ **Reducción HbA1c:**
7,4 → 6,9
VALOR INICIAL VALOR FINAL

↑ **Incremento en Tiempo en Rango:**
66,7 → 72,2
VALOR INICIAL VALOR FINAL

CERO CASOS DE HIPOGLUCEMIA GRAVE EN LA FASE DEL ESTUDIO

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Disruptores endocrinos y su camino hacia el desequilibrio metabólico

Endocrine disruptors and their pathway to metabolic imbalance

Sánchez P^{1, 2, 3}, Zanabria M², Latorre S², Calvache J², Coy A^{1, 2}, Rojas W^{1, 2}

¹Médico especialista en Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

²Médico especialista en Medicina Interna.

³Endocrinólogo Clínica Las Américas, Medellín, Colombia. Grupo COD2.

Autor de correspondencia: Pedro Sánchez Márquez

Correo electrónico: pedros0822@hotmail.com

Fecha de recepción: 25/06/2019

Fecha de aceptación: 30/10/2019

Resumen

El presente artículo de revisión tiene como objetivo presentar, de forma resumida, la evidencia que existe sobre las repercusiones metabólicas a nivel de obesidad y diabetes, que se genera como consecuencia de la exposición a sustancias químicas exógenas, denominadas disruptores endocrinos (DE), a las cuales nos exponemos de forma cotidiana y que afectan nuestra salud y la de nuestra descendencia. Adicionalmente, con la presente revisión hacemos un llamado no solo a la comunidad médica, sino a los sectores involucrados en la producción, distribución y reglamentación del uso de estas sustancias, pues cada vez hay más evidencia de los efectos nocivos que pueden generar y debemos evitar su uso.

Los datos se obtuvieron de estudios clínicos aleatorizados y de una revisión en idioma español e inglés de los últimos 15 años, que incluyó los términos DeCS: disruptores endocrinos, con alternativa DeCS: sustancias disruptoras endocrinas y efecto disruptor endocrino, así como términos MeSH: *endocrine disruptors* y alternativas MeSH: *disruptors, endocrine; endocrine disrupting chemicals; chemicals, endocrine disrupting; endocrine disruptor effect; disruptor effect, endocrine; effect, endocrine disruptor; endocrine disruptor effects; disruptor effects, endocrine; effects, endocrine disruptor*.

Palabras clave: disruptores endocrinos, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, dibutil ftalato, fitoestrógenos, obesidad, parabenos.

Abstract

Since the last century, lifestyle changes have made us increasingly dependent on industrial tools for our current days duties. Without realizing it, many of these components can be harmful to our health, it is the case of chemical products which in animal and human studies have shown alterations of the immune system, increasing the risk of endocrinopathies such as type 1 diabetes (Dt1), type 2 diabetes (Dt2) and obesity; these components are known as endocrine disruptors (ED); The objective of this narrative description is to mention the more frequently used ED associated with the endocrine pathologies.

Keywords: Endocrine disruptors, diabetes mellitus, type 1, diabetes mellitus, type 2, dibutyl phthalate, obesity, parabens, phytoestrogens.

El sistema endocrino regula el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, lo que asegura el adecuado aporte energético a las necesidades tisulares. Este control depende de un equilibrio mediado por hormonas, las cuales mantienen niveles constantes de glucosa en sangre, principalmente por la producción hepática y renal de glucosa y los depósitos de grasa en el tejido adiposo.

Con los estilos de vida del siglo XXI, nos encontramos expuestos a un medio ambiente hostil para nuestra salud. Desde la década de 1990 se han descrito químicos que interrumpen el delicado equilibrio metabólico, denominados disruptores endocrinos (DE), los cuales son sustancias exógenas que causan efectos adversos sobre la salud de un organismo intacto y su descendencia, con cambios en la función endocrina, estos interfieren con la síntesis, secreción, transporte, sitio de acción y metabolismo de diversas hormonas endocrinas (1, 2). Estas sustancias se encuentran como compuestos altamente heterogéneos, que incluyen solventes, compuestos plásticos, pesticidas e incluso algunos agentes farmacéuticos. Su exposición se ha asociado con diversas patologías, como el síndrome metabólico, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Dependiendo del momento de exposición, estos pueden afec-

tar a la persona expuesta y su descendencia por un mecanismo propuesto como la hipótesis del desarrollo de los orígenes de la salud y la enfermedad. Según el proceso alterado reciben diferentes términos, como el de obesógenos, cuando alteran el control de la función adipocitaria.

Obesógenos

Se encuentran presentes en agentes industriales, farmacéuticos, agropecuarios, plásticos, preservantes y pesticidas; estos pueden interferir en la homeostasis del tejido adiposo. El tiempo de exposición es proporcional a las consecuencias asociadas, si la exposición es *in utero* o en estados tempranos posnatales se aumenta permanentemente el número de adipocitos en la vida adulta, lo que predispondrá a mayor acumulación de otros DE, pues, al ser muchos de ellos lipofílicos, estos crean un círculo vicioso al acumularse en este tejido, lo que estimula su aumento y la acumulación de más DE, que adicionalmente tiene efectos nocivos, como es el caso de los xenobióticos, que forman conjugados de ácidos grasos con efectos tóxicos locales.

Por un lado, estos llevan a un aumento del número y tamaño de los adipocitos, con alteración en el metabolismo lipídico, mediante la interferencia de los reguladores transcripcionales, como los receptores activados de proliferadores de peroxisomas (PPAR) alfa (α), delta (δ) y gamma (γ) (3). El PPAR γ favorece la diferenciación de los progenitores adipocitarios, de preadipocitos a adipocitos y regula la biosíntesis y almacenamiento lipídico, por ejemplo, los ftalatos y parabenos presentes en las botellas y latas de bebidas, así como el revestimiento de tuberías y selladores dentales son potentes activadores del PPAR γ , lo que promueve la diferenciación de células mesenquimales en adipocitos (4), por su parte, el PPAR α estimula la beta-oxidación de ácidos grasos. Adicionalmente pueden interferir sobre los receptores esteroideos, lo que altera el almacenamiento lipídico y el depósito de tejido graso. Dentro de estos, los fitoestrógenos, como la genisteína y la daidzeína, presentes en la soya y legumbres, han mostrado, en modelos murinos y en mujeres posmenopáusicas, que llevan a acumulación de grasa (5, 6). Asimismo, la utilización de fitoestrógenos en roedores durante la gestación o lactancia contribuye a obesidad en la descendencia (7).

En este mismo sentido se ha encontrado una relación entre la exposición a productos perfluoro alquilados, en especial ácido perfluorooctanoico en la niñez y al aumento de adiposidad en la adolescencia y la edad adulta temprana (8). Adicionalmente, al incrementar el tejido adiposo disminuye la sensibilidad a la insulina y se altera el metabolismo lipídico. Por otra parte, también se regula la sensación de hambre/saciedad, lo que altera el balance energético a favor de un almacenamiento calórico. Se ha observado una correlación entre los niveles

de bisfenol A (BPA) y leptina/ghrelina en modelos *in vitro* de células adipocitarias, que aumentan la producción de leptina luego de la exposición a BPA y en modelos murinos de postexposición a metilparabenos (9). En pacientes sometidos a cambios de dieta para pérdida de peso se ha observado que la exposición a productos con perfluoro alquilados (ácido perfluoro octanosulfónico y ácido perfluoro octanoico) se asocia con ganancia de peso, especialmente en mujeres, esto se relacionó con disminución de la tasa metabólica basal (10).

En tejido adiposo pardo, la exposición a contaminantes ambientales, como el dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), y su metabolito dicloro-difenil-etileno (DDE), se asocian con un mayor riesgo de obesidad, que podría relacionarse con menor actividad del tejido adiposo pardo (11).

Diabetes tipo 1 (DM1)

Los DE pueden afectar glándulas como el páncreas (12) pues se han asociado con alteraciones del desarrollo tanto del sistema inmune como de las células pancreáticas. Su exposición durante el desarrollo fetal o en edades tempranas puede asociarse con diabetes *mellitus* tipo 1, como se ha evidenciado en mujeres expuestas a altos niveles de contaminación y en modelos animales (13-15). Aquellas personas expuestas a altos niveles de bisfenol A (BPA) y ácido perfluoro undecanoico aceleraron el proceso de insulinitis y desarrollo de diabetes, aunque con resultados contradictorios con otros estudios en probable relación con el tiempo y grado de exposición (16, 17).

Estudios epidemiológicos han observado que la exposición *in utero* a arsénico se asocia a cambios inmunológicos en recién nacidos, los cuales se relacionan con el desarrollo de DM1 (18). Estudios experimentales *in vitro* desarrollados en modelos animales han asociado la exposición prenatal a tetraclorobideno p dioxina (TCDD) con autoinmunidad posnatal (19).

En las células β pancreáticas, los DE aumentan la sensibilidad al daño por parte del sistema inmune, llevando a apoptosis y perpetuando la autoinmunidad al producir péptidos específicos contra las células β (20). Por otra parte, la alteración en la homeostasis del calcio y el estrés sobre el retículo endoplásmico en las células beta pancreáticas produce apoptosis celular, lo que afecta los islotes pancreáticos con ineficiencia en la secreción de insulina, lo cual se ha demostrado en estudios longitudinales que muestran cambios en los niveles de insulina en niños y adolescentes (21, 22). En modelos animales, la exposición a BPA, ftalatos, arsénico y bifenilos *in utero* lleva a pérdida de la masa de células beta y producción de insulina (23, 24). Asimismo, se ha comprobado que el BPA altera la función y el número de macrófagos y linfocitos B, además de causar una importante desregulación en la producción de una gran variedad de citocinas, siendo la más relevante una disminución en la secreción de IL-6, IL-10 e interferón gamma, en asociación con la génesis de la diabetes tipo 1 (25).

En estudios genéticos se ha demostrado que el BPA actúa como antagonista del receptor de andrógenos, lo que altera su función. En la actualidad, existe cada vez más evidencia del papel que desempeñan los andrógenos en la diabetes *mellitus*. Por ejemplo, se ha visto que la deficiencia de testosterona aumenta el riesgo de síndrome metabólico, diabetes *mellitus* y enfermedades vasculares. Por ende, esta es otra de las vías que explican la asociación positiva entre la BPA y el desarrollo de diabetes *mellitus* (26). Adicionalmente se ha observado que los DE alteran la permeabilidad, inflamación y microbiota intestinal, lo cual se asocia con el desarrollo de DM1.

Diabetes tipo 2

Se ha descrito que los DE interfieren con la secreción y acción de la insulina, el metabolismo de la glucosa, como consecuencia, favorece el desarrollo de la diabetes *mellitus* tipo 2. Dentro de estos se encuentran relacionados los bifenilos policlorados, organoclorados, pesticidas, BPA y ftalatos, entre otros (27). La relación causal se ha propuesto por estudios observacionales que han documentado, por ejemplo, cómo la proximidad residencial con lugares de desecho contaminado por bifenilos policlorados se asocia con mayores tasas de hospitalización por diabetes, incluso se han realizado mediciones séricas, en las que se encontró una asociación significativa entre su concentración y la presencia de diabetes *mellitus*.

En una revisión sistemática de la literatura que incluyó 41 estudios de corte transversal y 8 estudios prospectivos y en donde se realizaron mediciones séricas y urinarias de algunos disruptores endocrinos, Song y colaboradores encontraron una relación de riesgo entre dioxinas, bifenilo policlorado y pesticidas clorinados con la diabetes *mellitus* tipo 2 (28). Se ha observado aumento de los niveles de glucosa sérica en ayunas y posprandial, así como de niveles de insulina basal y, con esto, mayor riesgo de diabetes *mellitus* en las mujeres expuestas a bifenilo policlorado; sin embargo, otros estudios muestran que la asociación de la exposición a bisfenol A y el desarrollo de diabetes es positiva únicamente en individuos genéticamente predispuestos para el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 con un OR de 1,89, mientras que no se demostró la asociación en aquellos sin predisposición genética (29).

En la actualidad, la utilización frecuente de pesticidas se ha asociado con un aumento del riesgo de diabetes *mellitus*, predominantemente en poblaciones cercanas a los cultivos que utilizan dichos pesticidas, al ser más probable encontrar presencia de los mismos en el agua y diferentes alimentos; para que este riesgo sea considerable se requiere una exposición continua por varios años. Los organoclorados y las dioxinas son los dos tipos de pesticidas que se han visto asociados con dicho riesgo. La aldrina, dieldrina y heptacloro (organoclorados), así como el ácido triclorofenoxiacético (dioxina), son los productos que se asocian con mayor riesgo de diabetes *mellitus*, ya que se ha demostrado que alteran el metabolismo de la glucosa, lo que resulta en elevación en la concentración sérica de la glucosa e insulina (26).

Conclusiones

Las enfermedades crónicas no transmisibles son la pandemia del siglo XXI, en la actualidad, nos encontramos expuestos a un ambiente hostil que vulnera nuestra salud. Los agentes químicos, denominados disruptores endocrinos, han mostrado afectar la homeostasis metabólica, lo que lleva a patologías como obesidad y diabetes tipo 1 y 2, no solo de las personas expuestas, sino también su descendencia, con el uso creciente de estos agentes en diferentes industrias, como los pesticidas y la fabricación de elementos de uso diario, como los plásticos. El personal de salud y las entidades regulatorias deben estar al tanto de los efectos nocivos que estos agentes pueden generar y tomar así las medidas pertinentes para la prevención de las enfermedades asociadas o, una vez que estas se presentan, realizar el diagnóstico oportuno para dar el tratamiento apropiado y evitar sus complicaciones.

Conflictos de interés

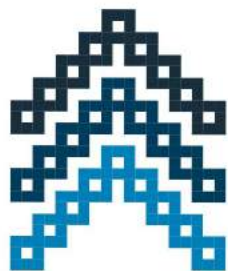
Ninguno

Fuentes de financiación

Ninguna.

DIGNÓSTICO DE HFHO NO HAY TIEMPO QUE PERDER

La Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo) es potencialmente mortal si no es tratada. En esta rara enfermedad genética, el colesterol LDL se acumula rápidamente desde el nacimiento.¹



Aumento del riesgo de mortalidad

- Aterosclerosis severa y acelerada
- Enfermedad cardiovascular
- Muerte prematura

12.5

años de edad

Edad a la cual son alcanzados los límites del riesgo cardiovascular²

20

años de edad

sobrevida sin tratamiento¹

SIN TRATAMIENTO EL RIESGO CARDIOVASCULAR INCREMENTA CADA AÑO^{2,4}

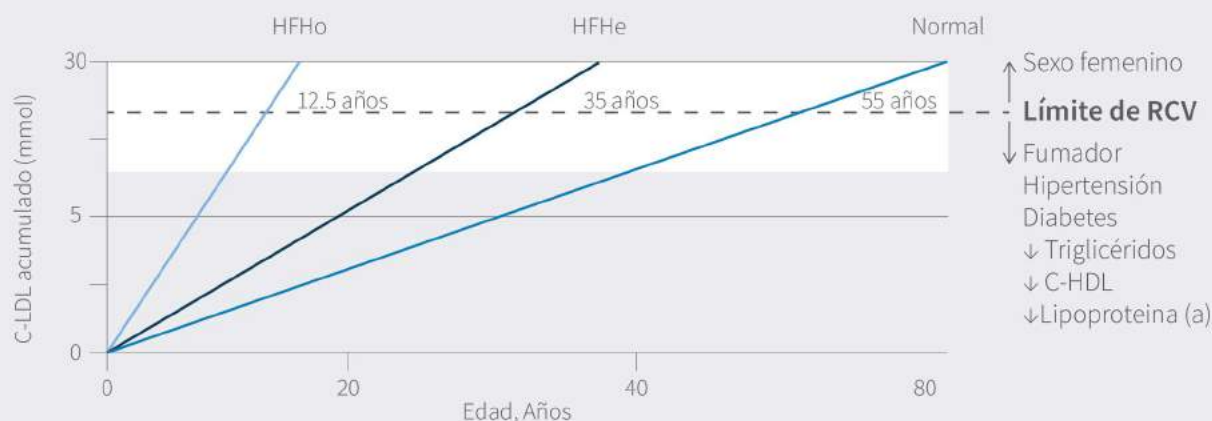


Figura: Efecto de acumulación de colesterol LDL en el riesgo cardiovascular según la edad ^{3,4}

En la HFHo, la inability de depurar los niveles de LDL resulta con una rápida acumulación. Un niño con 12.5 años de edad y con diagnóstico de HFHo tiene la misma carga de colesterol y niveles de aterosclerosis que una persona de 55 a 65 años sin HFHo ^{2,4}

1. Cuchel M, et al. Eur Heart J 2014;35:2146-57

2. Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J 2013;34:3478-90a

3. Adapted from Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J 2013;34:3478-90a

4. Horton JD, et al. J Lipid Res. 2009 Apr;50 Suppl:S172-7

Referencias

- Bergman Å, Heindel J, Kasten T, Kidd K, Jobling S, Neira M, et al. The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. *Environ Health Perspect.* 2013;121(4):A104-6.
- Zoeller R, Brown T, Doan L, Gore A, Skakkebaek N, Soto A, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology.* 2012;153(9):4097-110.
- Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors. *Diabetes.* 2004;53(1):S43-50.
- Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPAR γ as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(1-2):4-8.
- Kim HK, Nelson-Dooley C, Della-Fera M, Yang JY, Zhang W, Duan J, et al. Genistein decreases food intake, body weight, and fat pad weight and causes adipose tissue apoptosis in ovariectomized female mice. *J Nutr.* 2006;136(2):409-14.
- Wu J, Oka J, Tabata I, Higuchi M, Toda T, Fuku N, et al. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006.
- Ruhlen R, Howdeshell K, Mao J, Taylor J, Bronson F, Newbold R, et al. Low phytoestrogen levels in feed increase fetal serum estradiol resulting in the "fetal estrogenization syndrome" and obesity in CD-1 mice. *Environ Health Perspect.* 2008;116(3):322-8.
- Domazet SL, Grøntved A, Timmermann AG, Nielsen F, Jensen TK. Longitudinal associations of exposure to perfluoroalkylated substances in childhood and adolescence and indicators of adiposity and glucose metabolism 6 and 12 years later: the European youth heart study. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1745-51.
- Rönn M, Lind L, Öberg J, Kullberg J, Söderberg S, Larsson A, et al. Bisphenol A is related to circulating levels of adiponectin, leptin and ghrelin, but not to fat mass or fat distribution in humans. *Chemosphere.* 2014;112:42-8.
- Liu G, Dhana K, Furtado J, Rood J, Zong G, Liang L, et al. Perfluoroalkyl substances and changes in body weight and resting metabolic rate in response to weight-loss diets: a prospective study. *PLoS Med.* 2018;13(2):e1002502.
- Paoletta G, Burgos Aceves M, Lionetti L, Di Gregorio I, Busiello R, Lepretti M. Environmental pollutants effect on brown adipose tissue. *Front Physiol.* 2019;9:1-8.
- Gore A, Chappell V, Fenton S, Flaws J, Nadal A, Prins G, et al. The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1-E150.
- Bodin J, Stene L, Nygaard U. Can exposure to environmental chemicals increase the risk of diabetes type 1 development? *Biomed Res Int.* 2015;208947:19.
- Howard S, Lee D. What is the role of human contamination by environmental chemicals in the development of type 1 diabetes? *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(6):479-81.
- Eze I, Hemkens L, Bucher H, Hoffmann B, Schindler C, Künzli N, et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2015;123(5):381-9.
- Bodin J, Bølling A, Becher R, Kuper F, Løvik M, Nygaard U. Transmaternal bisphenol an exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol Sci.* 2014;137(2):311-23.
- Bodin J, Groeng E, Andreassen M, Dirven H, Nygaard U. Exposure to perfluoroundecanoic acid (PFUnDA) accelerates insulinitis development in a mouse model of type 1 diabetes. *Toxicol Reports.* 2016; 29;3:664-72.
- Grau-Pérez M, Kuo C, Sprattlen M, Thayer K, Mendez M, Hamman R, et al. The association of arsenic exposure and metabolism with type 1 and type 2 diabetes in youth: the search case-control study. *Diabetes Care.* 2017;40(1):46-53.
- Xu J, Huang G, Guo T. Developmental bisphenol A exposure modulates immune-related diseases. *Toxics.* 2016;26:4(4).
- Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia.* 2006;49(1):20-4.
- Ahn C, Kang H, Lee J, Hong E, Jung E, Yoo Y, et al. Bisphenol A and octylphenol exacerbate type 1 diabetes mellitus by disrupting calcium homeostasis in mouse pancreas. *Toxicol Lett.* 2018;295:162-72.
- Debost-Legrand A, Warembourg C, Massart C, Chevrier C, Bonvallet N, Monfort C, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and organophosphate pesticides, and markers of glucose metabolism at birth. *Environ Res.* 2016;146:207-17.
- Sant K, Jacobs H, Borofski K, Moss J, Timme-Laragy A. Embryonic exposures to perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) disrupt pancreatic organogenesis in the zebrafish, *Danio rerio*. *Environ Pollut.* 2017;220(B):807-17.
- Sant K, Jacobs H, Xu J, Borofski K, Moss L, Moss J, et al. Assessment of toxicological perturbations and variants of pancreatic islet development in the zebrafish model. *Toxics.* 2016;4(3): pii: 20.
- Bodin J, Kochbach Bølling A, Wendt A, Eliasson L, Becher R, Kuper F, et al. Exposure to bisphenol A, but not phthalates, increases spontaneous diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol Reports.* 2015;2:99-110.
- Sakkiah S, Wang T, Zou W, Wang Y, Pan B, Tong W, et al. Endocrine disrupting chemicals mediated through binding androgen receptor are associated with diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;15(1):25.
- Ruiz D, Becerra M, Jagai J, Ard K, Sargis R. Disparities in environmental exposures to endocrine-disrupting chemicals and diabetes risk in vulnerable populations. *Diabetes Care.* 2018;41(1):193-205.
- Song Y, Chou EL, Baecker A, You NCY, Song Y, Sun Q, et al. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes.* 2016;8(4):516-32.
- Bi Y, Wang W, Xu M, Wang T, Lu J, Xu Y, et al. Diabetes genetic risk score modifies effect of bisphenol A exposure on deterioration in glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):143-50.

REPORTE DE CASOS

Respuesta supraóptima a los inhibidores de PCSK-9: ¿es obligatorio darlos cada 2 semanas? A propósito de un caso

Over optimum response to PCSK-9 inhibitors: ¿is it mandatory to supply them every 2 weeks?, about a case

Parra GA¹, Lindarte HH², Rubio AF²

¹Especialista en Medicina Interna, Endocrinología; profesor asociado Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), FOSCAL.

²Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB).

Fecha de recepción: 16/10/2019

Fecha de aceptación: 26/11/2019

Resumen

Los inhibidores del PCSK-9 se presentan como una excelente alternativa de tratamiento en aquellos casos de hipercolesterolemia que no alcanzan las metas con tratamiento usual con estatinas de alta potencia y ezetimiba, adicionalmente en los pacientes con intolerancia a estatinas que necesiten tener metas de colesterol LDL. En este caso exponemos la posibilidad de titular el tiempo de aplicación de PCSK-9i de acuerdo con las metas de los niveles de LDL.

Palabras clave: hipercolesterolemia, inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas, evolocumab.

Abstract

The PCSK-9 inhibitors are presented as an excellent alternative treatment in those cases of hypercholesterolemia that do not reach goals with high intensity statin treatment and ezetimibe, additionally in patients with statin intolerance who need to have LDL cholesterol goals. In this case we expose the possibility to treat to target LDL goals and use PCSK-9i later than 2 weeks.

Keywords: hypercholesterolemia, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, evolocumab.

Introducción

El manejo de las dislipidemias constituye una parte esencial del abordaje del riesgo cardiovascular, al ser uno de los más importantes factores de riesgo para enfermedades muy prevalentes, como la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, las vasculopatías periféricas ateroscleróticas, entre

muchas otras (1). Recientemente, desde hace unos 5 años han surgido nuevos fármacos con una gran efectividad demostrada en la reducción de los niveles de colesterol, especialmente del LDL, se trata de los inhibidores de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9), los cuales evitan que, a nivel hepático, los receptores de LDL sean hidrolizados. Su indicación de uso está definida por la falta de cumplimiento de las metas (específicas según el nivel de riesgo del paciente) de LDL, a pesar del tratamiento con estatinas en la máxima dosis tolerable, junto con ezetimiba, y pueden conseguir una reducción adicional de los niveles de LDL de 60 % aproximadamente. Su concentración máxima en el plasma se alcanza a los 3-4 días y su vida media oscila entre los 11-17 días, por lo que usualmente se utiliza con dosis de cada 2 semanas (2).

Presentación del caso

Paciente masculino de 67 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, insulino dependiente y diagnosticado desde hace 15 años, con única complicación microvascular consistente en neuropatía periférica con hipoestesia en dorso de pie y dolor en la región poplíteas y sin ninguna complicación macrovascular. Además de esto, presenta pérdida de 15 kg de peso al inicio de la enfermedad, atribuible a cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio). Al examen físico talla de 1,81 m, peso 101 kg, índice de masa corporal (IMC) de 30,83 kg/m², tensión arterial de 150/88 mm Hg y prueba de monofilamento alterado en dorso de ambos pies. Como abordaje inicial se comienza tratamiento con insulina glargina, metformina 1000 mg, ramipril 5 mg, pravastatina, lansoprazol y pregabalina; con valores a los 3 meses de colesterol total 243 mg/dL, colesterol HDL-C 33 mg/dL, triglicéridos 492 mg/dL, LDL 111 mg/dL y HbA1c 7,9 %.

El paciente suspende la estatina por mialgia, que afecta su calidad de vida. Nuevamente se intentó el uso de atorvastatina 40 mg con intolerancia. Por el perfil del paciente está indicada una estatina de alta potencia con reducción de LDL de más del

50 %, el cual no se obtuvo por intolerancia a estatina, por lo cual se indica evolocumab 140 mg/2 semanas. Luego de 15 días de tratamiento, el paciente presenta una mejoría en su perfil lipídico, con colesterol total 140 mg/dL, HDL-C 36 mg/dL, LDL-C 45 mg/dL y triglicéridos 348 mg/dL y se continúa el tratamiento con evolocumab más fenofibrato por hipertrigliceridemia y ajuste en los medicamentos antidiabéticos.

Luego de 2 meses de tratamiento con evolocumab, el paciente presenta un perfil lipídico de colesterol total 97 mg/dL, HDL-C 34 mg/dL, triglicéridos 194 mg/dL, LDL 24mg/dL. Se decide continuar la dosis de evolocumab a 140 mg/2 semanas. 4 semanas después, el paciente acude a la consulta indicando una dilatación del tiempo de aplicación del medicamento por motivos económicos en intervalos de 1 vez cada 4 semanas, y aporta un perfil lipídico tomado el día anterior a la consulta que arroja como resultado C-LDL de 54 mg/dL. Después de 4 semanas, se toma un nuevo perfil lipídico que reporta colesterol total de 149 mg/dL, HDL-C de 36 mg/dL, LDL-C 79 mg/dL y triglicéridos de 248 mg/dL.

Discusión

Según las guías del *Journal of the American Medical Association* (JAMA), el manejo farmacológico para la disminución del colesterol de baja densidad (LDL-C) está indicado en pacientes con clínica o antecedente de infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular, con metas de LDL menores de 70 mg/dL (o <55 mg/dL según AACE) (1).

El actual caso clínico presenta un paciente clasificado como de alto riesgo cardiovascular, con un 44 % de posibilidad

des de presentar un evento cardiovascular mayor en 10 años, esto debido a sus patologías: hipertensión, diabetes y dislipidemia de base (3). Las últimas guías de JAMA para el manejo del colesterol indican que en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares mayores está indicado el uso de estatinas de alta intensidad (atorvastatina de 40-80 mg y rosuvastatina de 20-40 mg) con el fin de llevar los niveles de colesterol LDL por debajo de 100 mg/dL (1); inclusive por debajo de 70 mg/dL por tener más de 10 años de evolución de diabetes, tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30 y 60, e hipertensión arterial. Dado que el paciente presentó una marcada intolerancia a la terapia con estatinas y debido a los altos niveles de colesterol, se consideró que la mejor opción terapéutica para el paciente era evolocumab de 140 mg cada 2 semanas, aunque la vida media biológica del evolocumab es en promedio de 11 a 17 días, lo cual justifica los intervalos de aplicación designados en las diferentes guías.

El resultado clínico de este caso sugiere una acción farmacológica tangible con intervalos de dosis más espaciados, ya que con intervalos de inclusive 28 días, el paciente se encuentra en metas adecuadas para la reducción del riesgo cardiovascular, lo cual corrobora la hipótesis de poder utilizar en este caso inhibidores de la PCSK9 (evolocumab) bajo la guía de las metas de LDL en el caso de pacientes con intolerancia a las estatinas (2); además, se presenta como un hallazgo importante para la elaboración de nuevos estudios dirigidos a la aplicación de dosis más espaciadas, más costo-efectivas y, por ende, con menor tasa de efectos adversos asociados a la dosis del fármaco.

Referencias

1. Alenghat FJ, Davis AM. Management of blood cholesterol. JAMA. 2019;321(8):800-1.
2. Cicero AF, Bove M, Borghi C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of non-statin treatments for hypercholesterolemia. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(1):9-15.
3. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2019;2(1):S103-23.

mindray

healthcare within reach

X-Insight

Deja que la tecnología X-Insight te acompañe

Solución Perspicaz



- Más claridad con menos esfuerzo
- Comodidad con alta productividad
- Inteligencia a través de exámenes completos

MINDRAY MEDICAL COLOMBIA S.A.S.
Av. Calle 100 No. 19 - 54, Of. 1002 -
Bogotá, D.C. - Colombia
Tel. (57-1) 313 0892 - 312 0892
E-mail: info@mindray.com

DEPARTAMENTO DE SERVICIO
Mindray Medical Colombia S.A.S.
Calle 80 # 69 - 70 Bodega 13 - Bogotá, D.C. - Colombia
Línea Nacional Servicio Técnico 01 8005 184 299
Servicio en vivo – Mindray Whatsapp
+86 130 0880 9111
LATAM Service

Síguenos en nuestras redes sociales



@MindrayLatAm

@Mindray

www.mindray.com

PÁGINA DEL RESIDENTE

Carcinoma adrenocortical con trombosis extensa: reporte de un caso

Adrenocortical carcinoma with extensive thrombosis: a case report

Fuentes OE¹, Molina L², Rojas LJ³, Gómez CM⁴

¹Fellow de Endocrinología, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

²Residente de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

³Internista - Endocrinólogo. Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

⁴Internista - Endocrinóloga. Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Fecha de recepción: 26/01/2020

Fecha de aceptación: 28/01/2019

Resumen

El carcinoma adrenocortical (CAC) es un tumor maligno poco frecuente. La presentación clínica, por lo general, es por exceso de producción hormonal. La afectación del sistema venoso con trombos en la vena cava inferior (VCI) solo se reporta en un tercio de los casos. El presente estudio informa un caso de CAC con producción hormonal con trombo tumoral con extensión a la VCI y aurícula derecha asociado a embolia pulmonar. Se trata de una paciente de género femenino de 63 años con diagnóstico reciente de hipertensión arterial en manejo, quien consulta a urgencias por dolor abdominal asociado a náuseas, vómitos y pérdida de peso. Imágenes convencionales con hallazgos de masa en fosa suprarrenal derecha irresecable sin plano de clivaje para realizar algún tipo de procedimiento. Patología con diagnóstico de neoplasia de la corteza suprarrenal con extensa necrosis. Se inicia mitotano y esquema ambulatorio de quimioterapia.

Palabras claves: carcinoma corticosuprarrenal, trombosis, vena cava inferior, atrios cardíacos, mitotano.

Abstract

Adrenocortical carcinoma (CAC) is a rare malignant tumor. The clinical presentation is usually due to excess hormonal production. The involvement of the venous system with thrombi in the inferior vena cava (IVC) is only reported in a third of all cases. This study reports a case of CAC with hormonal production which presents as tumor thrombus extending to the IVC and right atrium, in association with pulmonary embolism. This is

a 63-year-old female patient with a recent diagnosis of systemic hypertension, who is admitted to the emergency department for abdominal pain, nausea, vomiting and weight loss. Conventional images reported an unresectable mass in the right adrenal fossa not amenable to surgical treatment. Pathology was used to diagnose an adrenal cortex neoplasia with extensive necrosis. Mitotane and outpatient chemotherapy scheme were started.

Keywords: adrenocortical carcinoma, thrombosis, vena cava, inferior, heart atria, mitotane.

Introducción

El carcinoma adrenocortical (CAC) es una entidad rara, con una incidencia de 1,02 casos por 1 000 000 de habitantes (1), la presentación clínica es heterogénea, el 60 % de los casos producen un exceso de hormonas esteroideas adrenales; síndrome de Cushing con o sin virilización es la forma más común de presentación clínica (2). Las mujeres son más afectadas con una relación 1:2,5 (3).

El pronóstico depende del estadio. La supervivencia a 5 años es de 66 %-82 % para el estadio I, 58 %-64 % para el estadio II, 24 %-50 % para los estadios III y 0 %-17 % para los estadios IV (4). La cirugía es la intervención más importante y la resección completa (R0) se correlaciona con mejor pronóstico, las masas no reseables o metastásicas tienen tratamiento con intención paliativa (5).

Los CAC con trombosis extensa son poco comunes, los tumores del lado derecho pueden crecer en la vena cava inferior con mayor frecuencia que los del lado izquierdo. Sin embargo, la trombosis de la vena cava no es una contraindicación para la cirugía (6), no obstante, representa un factor adicional a la complejidad de la misma, debido a que requiere de un *bypass* cardiopulmonar y asistencia quirúrgica cardiorrespiratoria obligatoria (7).

Para los pacientes que no son candidatos para manejo quirúrgico, las opciones de tratamiento son limitadas. El mitotano es el agente quimioterapéutico más efectivo y frecuentemente utilizado en CAC no reseable y metastásico (8). El objetivo de este reporte de caso es describir la presentación de un CAC funcional con trombosis extensa de la vena cava y tromboembolismo pulmonar asociados.

Presentación del caso clínico

Mujer de 63 años con antecedente de hipertensión arterial de reciente diagnóstico en manejo, que consulta a nuestra institución, un hospital universitario de IV nivel, por cuadro clínico de 2 meses de dolor abdominal tipo peso localizado en hemiabdomen superior, irradiado a región lumbar, intensidad 6/10 según escala análoga del dolor, asociado a náuseas. A la revisión por sistemas, manifestó pérdida no voluntaria de 7 kg en 2 meses. Al examen físico inicial, estuvo hipertensa y taquicárdica, áreas de vello terminal en región del mentón, cuello y dorso, no se palpan masas a nivel abdominal y no hay evidencia de clitoromegalia.

Se realiza tomografía contrastada de abdomen y pelvis donde se observa masa sólida y heterogénea de 16*13*10,5 cm que ocupa la fosa suprarrenal derecha, adenopatías de apariencia metastásica en el espacio interaortocavo y región para-aórtica izquierda, defecto de opacificación en la VCI, las venas ováricas, las venas ilíacas comunes, las venas ilíacas externas y femorales compatibles con trombos (**Figura 1A**).

Se complementa la estadificación con tomografía de tórax contrastada. La aurícula derecha se encuentra ocupada por gran trombo intracavitario, el cual se extiende hacia las venas suprahepáticas y desde la cava inferior se observa defecto de opacificación por émbolo en la arteria principal para el lóbulo superior derecho, en la rama para el segmento anterior del lóbulo superior derecho y en la arteria interlobar derecha extendiéndose ligeramente a la arteria del lóbulo superior. Hay un aumento en el número de ganglios mediastinales que miden menos de 10 mm en el eje corto (**Figura 1B**).

La paciente no presenta síntomas de falla cardíaca, la evaluación ecocardiográfica transtorácica confirma la presencia de masa en aurícula derecha de 43*41 mm, ocupando apro-

ximadamente el 90 % del volumen auricular, sin generar obstrucción del tracto de entrada al ventrículo derecho. Se indicó anticoagulación con enoxaparina y se solicitó biopsia percutánea de masa que ocupa fosa suprarrenal derecha ya que no es claro su origen en los estudios de imágenes (**Figura 2**).

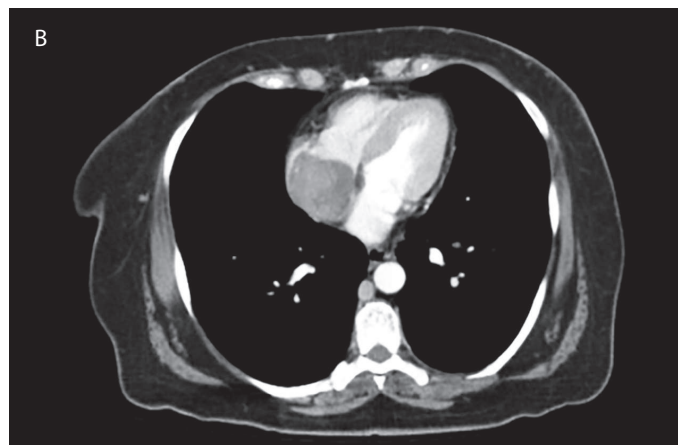
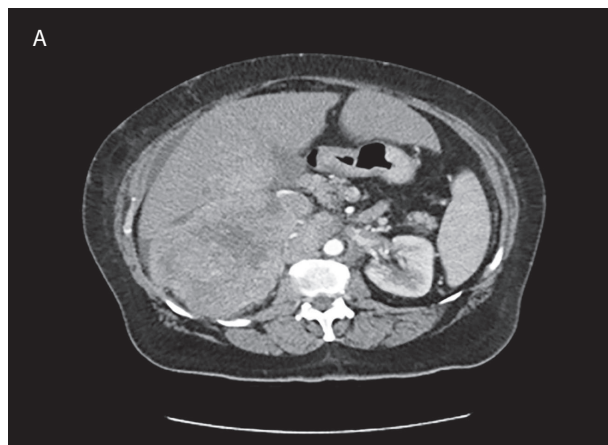
Se complementan estudios para evaluar funcionalidad de la masa con metanefrinas negativas pero con testosterona total, dehidroepiandrosteronediol, androstenediol y cortisol post dexametasona positivo (**Tabla 1**).

Según el resultado de patología, las células tumorales son positivas para inhibina, con un índice de proliferación celular de 25 %, este perfil apoya origen en corteza suprarrenal. Por lo anterior, se revisan de nuevo las imágenes y se considera que la paciente presenta un tumor irreseccable, sin plano de clivaje para realizar algún tipo de procedimiento, por lo que se inicia manejo con mitotano y esquema de quimioterapia con base en doxorubicina, etopósido y cisplatino, de manera ambulatoria indicado por grupo de oncología.

Discusión

La malignidad de las masas adrenales se realiza predominantemente mediante la evaluación de las características radiológicas de las imágenes convencionales. La mayoría de los pacientes con CAC presentan tumores grandes de más de 6 cm de diámetro, pero con enfermedad local. Otras características tomográficas que diferencian entre los CAC y los adenomas adrenocorticales incluyen la falta de un margen bien definido, mayor heterogeneidad, baja atenuación central, calcificaciones y extensión a la VCI (9). Pero ninguna de esas características imagenológicas descritas ha logrado un suficiente rendimiento diagnóstico para descartar las masas suprarrenales benignas de las malignas (10).

Figura 1. A. Tomografía axial computarizada de abdomen contrastado. En los cortes superiores del abdomen se observa gran masa heterogénea en la fosa suprarrenal derecha, múltiples adenomegalias retroperitoneales, escaso líquido perihepático y trombosis de la cava inferior, ya descritos en estudio contrastado de abdomen. B. Tomografía axial computarizada de tórax contrastado. Se observa defecto de opacificación por émbolo en la arteria principal para el lóbulo superior derecho, en la rama para el segmento anterior del lóbulo superior derecho y en la arteria interlobar derecha extendiéndose ligeramente a la arteria del lóbulo inferior.



Adicionalmente, dentro de las patologías malignas el CAC no es la que más frecuentemente se asocia a la trombosis de la vena cava inferior, siendo la más frecuente el carcinoma renal (11).

Figura 2. Ecocardiograma transtorácico. Vista apical cuatro cámaras en donde se observa aurícula derecha con imagen con densidad de tejidos blandos, redondeada, en estrecha relación con el septum interauricular de 43 x 41 mm, ocupando aproximadamente el 90 % del volumen auricular, sin generar obstrucción del tracto de entrada al ventrículo derecho.

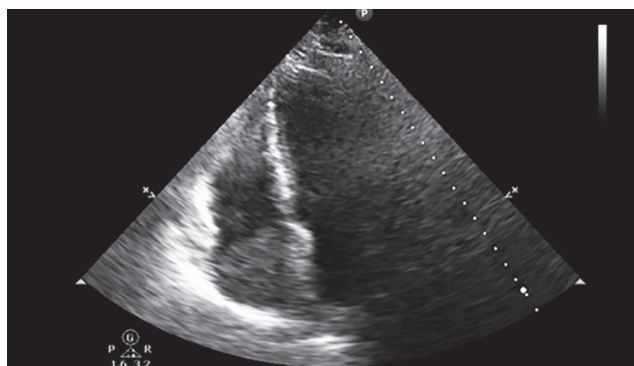


Tabla 1. Estudios hormonales

Perfil hormonal	Resultados
Cortisol posdexametasona	9,02 ug/dL
ACTH	11,8 pg/mL (0 a 46)
Testosterona total	1,51ng/mL (0,07 a 0,48)
Dehidroepiandrosteronadiona	1001,0 ng/mL (51,7 a 295)
Androstenediona	18,58 ug/dL (0,3 a 3,7)
Metanefrinas en plasma	195,5 pg/mL (<90)

En nuestro caso, la paciente presentaba síntomas y signos sugestivos de producción hormonal y síntomas inespecíficos causados por el efecto de la masa como dolor y pérdida de peso. Las características tomográficas eran de una masa hete-

rógena, unilateral, sin necrosis o calcificaciones, mayor de 10 cm, asociada a trombosis extensa desde la vena cava inferior hasta la aurícula derecha con tromboembolismo pulmonar, las cuales eran sugestivas de malignidad pero, a pesar de eso, no se logró tener claridad sobre el origen de las lesiones.

En pacientes con malignidad extra suprarrenal son útiles las biopsias adrenales, pero también en pacientes en los que los hallazgos esperados pueden alterar el tratamiento del paciente individual y después de la exclusión bioquímica de los tumores productores de catecolaminas (12). Teniendo en cuenta lo anterior, se llevó a biopsia de la masa con reporte de neoplasia de la corteza suprarrenal con extensa necrosis.

Los estudios hormonales en la práctica clínica pueden presentar demoras en sus resultados generando en ocasiones conductas médicas no precisas. Al final del caso se logró evidenciar un exceso de producción de andrógenos adrenales y un test de supresión de cortisol posdexametasona anormal, constituyendo una masa suprarrenal derecha funcional.

La indicación quirúrgica también está indicada en los CAC en el *European Network for the Study of Adrenal* (ENSAT) en estadio III con evidencia de invasión locorregional, incluida la extensión nodal a los órganos vecinos o la vena cava o en caso de recurrencias loco regionales (13), pero en nuestro caso no se llevó a cabo por considerarse irreseccable por lo que se dio manejo con mitotano y quimioterapia ambulatoria.

En conclusión, nos encontramos con un caso de un CAC con trombosis extensa característica poco usual de esta patología maligna, llevado a biopsia por limitaciones en las imágenes en el origen de la lesión, no se logra llevar a cirugía por limitaciones en los planos de clivaje por lo que se inició manejo médico con intención paliativa. Lo anterior motiva a desarrollar y mejorar otros métodos diagnósticos y técnicas de laboratorios que permitan un abordaje preciso de estos pacientes.

Agradecimientos

A los doctores Ruby Jojoa y Alfonso Kerguelen por las sugerencias realizadas en la presentación del caso clínico.

Referencias

- Sharma E, Dahal S, Sharma P, et al. The Characteristics and Trends in Adrenocortical Carcinoma: A United States Population Based Study. *J Clin Med Res.* 2018;10(8):636–640.
- Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2027–2037.
- Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical Features of Adrenocortical Carcinoma, Prognostic Factors, and the Effect of Mitotane Therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:1195–1201.
- Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:45.
- Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer.* 2008;113(11):3130–3136.
- Yadav R, Dassi V, Kumar A. Adrenocortical carcinoma with inferior vena cava thrombus: Renal preserving surgery. *Indian J Urol.* 2016;32(2):161–163.
- Pronio A, Piroli S, Ciambarella B, et al. Adrenocortical carcinoma with inferior vena cava, left renal vein and right atrium tumor thrombus extension. *Int J Surg Case Rep.* 2015;15:137–139.
- Paragliola RM, Torino F, Papi G, et al. Role of Mitotane in Adrenocortical Carcinoma - Review and State of the art. *Eur Endocrinol.* 2018;14(2):62–66.
- Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E, et al. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr-Relat Cancer.* 2016;23(1):R43–R69.
- Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. Management of endocrine disease: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R51–R64.
- Cuevas C, Raske M, Bush WH, et al. Imaging Primary and Secondary Tumor Thrombus of the Inferior Vena Cava: Multi-Detector Computed Tomography and Magnetic Resonance imaging. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2006;35(3):90–101.
- Bancos I, Tamhane S, Shah M, et al. Diagnosis of endocrine disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R65–R80.
- Gaujoux S, Weinandt M, Bonnet S, et al. Surgical treatment of adrenal carcinoma. *J Visc Surg.* 2017;154(5):335–343.

Histotal[®]

Colecalciferol 25.000UI

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



La **comodidad** ante todo

Sabor a
naranja

Puede ser **mezclado**
con cualquier líquido



HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGÍA

La endocrinología y el arte

Ardila, E¹

¹Médico endocrinólogo, miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, y editor de la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Las enfermedades endocrinas han estado presentes en el arte desde tiempos inmemoriales, seguramente debido a la baja frecuencia de presentación de algunas de ellas, o por la dificultad de poder realizar un diagnóstico certero (1).

En la antigüedad, por ejemplo, la glándula tiroides no se veía de la misma forma que en los tiempos contemporáneos. En el Renacimiento, los primeros dibujos que nos hablan de ella son los realizados por Leonardo da Vinci en 1510, pero desafortunadamente sus cuadernos desaparecieron después de su fallecimiento en 1519.

En la antigüedad se pensaba que la tiroides era una glándula laríngea que humectaba la tráquea y los pulmones; pero en 1543 Vesalio en *De Humani Corporis Fabrica* hizo que esta glándula fuera visible para los médicos (1).

La primera vez que se utilizó el nombre de *glandulee thyroideae* fue en 1656 en la monografía publicada por Thomas Wharton sobre las glándulas del cuerpo; este nombre surgió por su cercanía al cartílago y su forma de escudo (1).

Así pues, en general el conocimiento de las glándulas endocrinas y de las hormonas es muy reciente dentro de la historia de la medicina, motivo por el cual muchos investigadores médicos, como historiadores y artistas, han tratado de encontrar dentro del arte pictórico algunos trastornos endocrinológicos que en el momento en que fueron plasmados no se conocían (2).

Dentro de la mitología griega, los gigantes habitaban dentro del mundo real y en el imaginario, pues ser “gigante” equivalía a tener poder; estos gigantes causaban caos y problemas con los dioses. En la historia bíblica, por ejemplo, David se enfrenta a Goliath, un gigante filisteo que retó a los israelíes; media entre 2 y 2,97 metros. Se creía que este gigante tenía un adenoma hipofisario que comprimía el quiasma óptico, lo que limitaba su campo visual y le permitió a David colocarse en un ángulo desde el que no podía verlo (3). Este hecho fue plasmado en la obra realizada por Francisco de Goya, *El coloso* (1808-1812), también denominada *El gigante*, *El pánico* y *La tormenta*, la cual se encuentra en el Museo Nacional del Prado en Madrid, España (**Figura 1**).

Figura 1. El coloso (1808-1812), de Francisco de Goya.



Una de las obras más emblemáticas del arte italiano es el *David* de Miguel Ángel (Michelangelo Buonarroti, Caprese, Italia, 6 de marzo de 1475-Roma, Italia, 18 de febrero de 1564), arquitecto, escultor y pintor renacentista, quien realizó por más de 60 años su actividad entre Florencia y Roma. En esta obra el artista plasma una figura masculina en la que los historiadores han identificado la presencia de bocio y de un micropene (**Figura 2**) (4).

Leonardo da Vinci (Vinci, Italia, 15 de abril de 1452-Amboise, Francia, 2 de mayo de 1519) realizó una de las obras más importantes del arte de la época, *La Gioconda* o *La Mona Lisa* (*gioconda* significa alegría en castellano) (**Figura 3**). Se dice que tuvo como modelo a la esposa de Francesco Bartolomeo del Giocondo, Lisa Gherardini, razón por la que se le llama “Mona”, que es señora en italiano antiguo.

Esta obra fue adquirida por el rey Francisco de Francia a principios del siglo XVI, y actualmente es propiedad del gobierno francés; se encuentra en el Museo del Louvre. Los his-

toriadores han querido encontrar la presencia de xantelasmas en los párpados inferiores de la mujer retratada, infiriendo que podría padecer de una hiperlipidemia (4).

Existe otra obra que se ha denominado como insólita dentro de la pintura europea del siglo XVII: *La mujer barbuda* (1631) (Figura 4). Fue pintada por José de Ribera (Játiva, España, 12 de enero de 1591-Nápoles, Italia, 2 de septiembre de 1652).

Dentro de la pinacoteca española de la época posiblemente uno de los pintores más sobresalientes fue Diego Velázquez (Sevilla, España, 6 de junio de 1599-Madrid, España, 6 de agosto de 1660), mejor conocido como Velázquez, quien fue un pintor barroco del rey Felipe IV, y un referente para los im-

presionistas franceses (Claude Monet); su colección se conserva en el Museo Nacional del Prado, en Madrid.

En *Las meninas*, su obra más importante, hay que destacar el enanismo, el exoftalmos y el bocio de la infanta Margarita, y la acondroplasia de una de sus acompañantes (Figura 5) (5).

Otro de los pintores para destacar en esta época es Peter Paul Rubens (Siegen, Alemania, 28 de junio de 1577-Amberes, Bélgica, 30 de mayo de 1640). Rubens fue representante de la escuela flamenca; su estilo exuberante enfatiza el dinamismo, el color y la sensualidad de la época, además fue pintor del rey Felipe IV de España.

En esta pintura se muestra a María de Médicis, quien presentaba hipotiroidismo y bocio (Figura 6).

Figura 2. *David* (1501-1504), de Miguel Ángel.



Figura 3. *La Gioconda* (1503-1519), de Leonardo da Vinci.

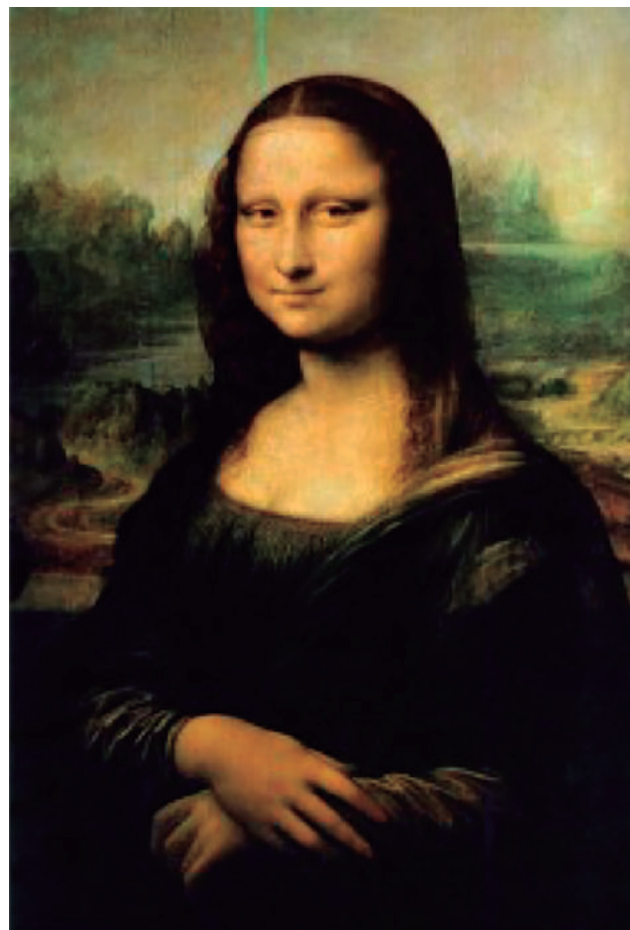


Figura 4. *La mujer barbuda*, de José de Rivera.



Figura 5. *Las meninas* (1656), de Velázquez.



Amedeo Clemente Modigliani (Livorno, Italia, 12 de julio de 1884-París, Francia, 24 de enero de 1920) ilustró de una forma bastante clara el aspecto de las personas que padecen hipertiroidismo en sus cuadros (**Figura 7**).

Figura 6. *María de Médicis* (1622), de Rubens.



Figura 7. *La femme aux macarons* (1917) y *Retrato de Juan Gris* (1915), de Modigliani.



El pintor flamenco Jan Joest van Kalker (Kalker, Alemania, 1450-Nápoles, Italia, 1519) es otro de los artistas destacados de esta época que plasmó temas relacionados con el desarrollo como el síndrome de Down (**Figura 8**); además fue discípulo del pintor Tiziano Vecellio e ilustrador de la anatomía de Vesalio.

Dentro de la escultura helenística, vale la pena conocer algunas figuras que dan cuenta sobre la acondroplasia y la acromegalia en la época (Figura 9).

Cabe destacar, además, al pintor Henri de Toulouse-Lautrec (Albi, Francia, 24 de noviembre de 1864-París, Francia, 9 de septiembre de 1901), quien padecía un trastorno del metabolismo óseo llamado picnodisostosis (Figura 10). Toulouse-Lautrec fue creador de muchas de las obras que se encuentran en el conocido cabaret de París, el Moulin Rouge (6).

La obesidad es otro de los temas que ha estado presente en muchas de las obras de la pinacoteca internacional, desde Rubens hasta nuestro tiempo. En Colombia, específicamente, nos encontramos con las pinturas y las esculturas de Fernando Botero (Medellín, 19 de abril de 1932), quien nos ha permitido darnos a conocer en las galerías y museos internacionales (Figura 11).

Figura 8. La adoración del niño Jesús (1515), de van Kalkar.



Figura 9. Figuras de la cultura helenística.



Figura 10. Henri de Toulouse-Lautrec.



Figura 11. *El rapto de Europa* (1998) y *The Study of Vermeer* (1964), de Fernando Botero.



Referencias

1. Fortoul van der Goes TI. La endocrinología en el arte. Entre la fantasía y la realidad. Rev. Fac. Med. (Méx.). 2017;60(4):58-60.
2. Vescia FG, Basso L. Goiters in the Renaissance. Vesalius. 1997 Jun;3(1):23-32.
3. Donnelly DE, Morrison PJ. Hereditary Gigantism-the biblical giant Goliath and his brothers. Ulster Med J. 2014 May;83(2):86-8.
4. Miranda M. Los médicos y el arte: una dualidad de beneficiosa reciprocidad. Rev.Med. Chile 2012;140(3):408-409.
5. Historiaum [Internet]. Víctor Hernández Ochando; 2015 [acceso 04 de marzo de 2020]. Los bufones de Velázquez. Disponible en: <https://www.historiarum.es/news/los-bufones-de-velazquez-por-victor-hernandez-ochando/>
6. Ardila E. Historia clínica de Henri de Toulouse-Lautrec. Rev. Col. Endo. 2019;6(1):51-54.



Hay órganos que sufren y no se ven¹ La diabetes es más que glucosa¹

Uso Temprano




forxiga.
dapagliflozina


xigduo. XR
dapagliflozina + cloridrato
de metformina

EFICACIA: ↓HbA1c, Peso y PA²⁻⁸

AMPLIO PERFIL DE SEGURIDAD²⁻³

CONCIENCIA CARDIORRENAL^{2-3,9}

Esto puede ocurrir de forma temprana, incluso antes de que su paciente sea diagnosticado¹⁰

¿Está su paciente con DMT2 protegido?

HbA1c: hemoglobina glucosilada; PA: Presión Arterial; DMT2: diabetes mellitus tipo 2.

Referencias: 1. Chen-Ku CH, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and comorbidities in 6 countries of Latin America (a cohort of the DISCOVER Study Program). *Endocr Pract.* 2019 Oct;25(10):994-1002. 2. IPP Forxiga. 3. IPP Xigduo XR. 4. Bailey, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9733):2223-2233. 5. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24. 6. Bolinder J. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Feb;16(2):159-69. 7. Rosenstock, et al. Composite Endpoint Analysis of Dapagliflozin versus Saxagliptin as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin. Presented at the 14th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC), Los Angeles, CA, USA; Supported by: December 1-3, 2016. 8. Rosenstock J et al. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62(4):424-430. 9. Sonesson, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:37. 10. Gedeberg, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of T2D diagnosis and associated clinical characteristics. *J Diabetes Complications.* 2018 Jan;32(1):34-40.

Escanee estos códigos para acceder a las IPP completas de los productos



Forxiga®

Xigduo® XR

CARTA AL EDITOR

Orbitopatía tiroidea

Doctor

Enrique Ardila

Editor

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Apreciado Dr. Ardila:

La enfermedad de Graves (EG) es una de las patologías más interesantes que competen al endocrinólogo. Siempre consideré que la orbitopatía (OG) era una rueda suelta en el manejo de la EG (además del más raro mixedema pretibial), y parecía que los oftalmólogos tampoco estaban muy familiarizados con ella. Algunos insistían en usar los epónimos de sus signos oculares, lo que nunca me pude aprender, y parece que ya se ha olvidado.

Los signos oculares aparecen aproximadamente en 1 de cada 4 pacientes, y cuando esto ocurre (además de encaminar al médico hacia el diagnóstico), generalmente son de naturaleza leve. Las OG moderadas y severas afortunadamente son menos frecuentes; el artículo de Gómez y colaboradores (1) nos actualiza en tan difícil tema.

La preferencia del endocrinólogo sobre el tratamiento de la EG ha variado a través del tiempo. La tiroidectomía fue la primera en desacreditarse porque, como se hacían subtotalet, permitían la recurrencia del remanente tiroideo. Los antitiroideos, al principio muy de moda, empezaron a ser menos utilizados por el alto porcentaje de recurrencia. Algún autor recomendaba el uso concomitante de triyodotironina para disminuir los relapsos; sin embargo, el yodo radiactivo (I-131) empezó a posicionarse de primeras por su alta eficacia en la prevención de recurrencias, aunque había que manejar el hipotiroidismo de manera constante.

En cuanto a la OG y el manejo de la EG, se hablaba de usar métodos menos radicales (como el I-131 o la tiroidectomía) para intentar prevenirla. La revisión sistemática de Gómez y colaboradores (1) concluye de manera tajante que no se debe usar la radiyodoterapia en casos de OG moderada a severa, y en su lugar deben utilizarse tionamidas (a largo plazo después de la primera recurrencia) o debe realizarse una tiroidectomía total.

El grupo italiano de Bartalena es uno de los más activos en la investigación tanto de EG como de OG. De hecho, en 2018 Bar-

talena escribe un capítulo sobre las complicaciones de la EG en el endotext.org: en él es claro su interés en la asociación entre el tabaquismo y la OG, y se muestra partidario del uso concomitante de esteroides orales si se usa el yodo radiactivo y de añadir selenio; además, señala que el tema de la terapia ablativa frente a la no ablativa continua siendo objeto de debate, y que los argumentos a favor o en contra tienen que ver con la parte autoinmune (2, 3). Cabe destacar que la revisión de Gómez aclararía el dilema prácticamente abandonando de la ablación con yodo radiactivo en los casos de OG moderada a severa. Según la literatura, parece que en Europa la OG tuviera una prevalencia en descenso, al menos en algunas variantes, y que en dicho continente la EG tuviera características de mayor levedad.

Considero que la OG moderada a severa debe ser manejada por un grupo multidisciplinario conformado por especialistas con experiencia en el tema. Ciertamente debe ser referida a centros mejor dotados para tomar decisiones, y se deben usar inmunosupresores o hacer tiroidectomías totales. El manejo médico con esteroides parece obtener mejores resultados en los casos inflamatorios, mas no en los casos crónicos con tejido cicatricial.

En una época la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE) solía hacer encuestas entre los endocrinólogos sobre temas como este. No sé cuánta participación tuvo, pero creo necesario conocer la experiencia de nuestros colegas en el manejo de la OG.

Atentamente,

Alfredo Jácome Roca

Médico Internista, Endocrinólogo.

Expresidente y Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Referencias

1. Gomez C, Imitola A, Taboada LB et al. Orbitopatía tiroidea: protocolo de manejo basado en revisión de la evidencia. Rev Col Endocrinol Diab Metab. 2019;6(3):210-217.
2. Bartalena L. Graves' Disease: Complications. [acceso 20 de febrero de 2020]. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285551/>
3. Rosetti S, Tanda ML, Veronesi G, Masiello E, Premoli P, Gallo D, et al. Oral steroid prophylaxis for Graves' orbitopathy after radioactive iodine treatment for Graves' disease is not only effective, but also safe. J Endocrinol Invest. 2020 Mar;43(3):381-383.

CARTA AL EDITOR

COVID-19 en Colombia e inmunidad de rebaño: ¿es momento de considerarla?

Doctor

Enrique Ardila

Editor

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Antecedentes

En diciembre de 2019, en Wuhan (Hubei, China) se reportaron 27 personas con neumonía de etiología desconocida; en enero de 2020 se identificó como agente a un virus zoonótico de la familia *Coronaviridae* (SARS-CoV-2). A su vez, la enfermedad producida por SARS-CoV-2 se denominó *COVID-19*; el virus se transmite de persona a persona por gotitas respiratorias, contacto directo o fómites. La COVID-19 tiene un período de incubación de 0-24 días. Algunos individuos no desarrollan síntomas y la mayoría se recupera, sin tratamiento específico. La COVID-19 se definió como pandemia en marzo de 2020 (1-3). Los efectos de la COVID-19 sobre el sistema endocrino aún no están bien establecidos; sin embargo, los individuos con *diabetes mellitus* (DM) que sufren COVID-19 tienen una mayor tasa de letalidad (entre el 10% y el 11%), lo cual establece que la DM es un factor de riesgo para desenlaces fatales entre aquellos que padecen COVID-19, algo similar a lo que se ha presentado por otras infecciones por coronavirus, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). En un modelo en ratones transgénicos, se encontró que la célula del alvéolo pulmonar expresa el receptor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). Por su parte, el MERS-CoV se une a dicho receptor; por lo tanto, se ha hipotetizado (a partir de dicho modelo) que la expresión del receptor de DPP-IV en la célula del alvéolo pulmonar podría estar involucrada en la asociación entre DM y un compromiso pulmonar inflamatorio más grave y prolongado en aquellos infectados por COVID-19 (1-4).

Inmunidad de rebaño (IR), conceptos básicos**Número reproductivo básico (R0)**

El número reproductivo básico (R0) proporciona información sobre la velocidad y la dinámica en la cual una enfermedad puede propagarse poblacionalmente, de modo que un valor umbral de 1,0 indica cuándo ocurrirá un brote. Si $R_0 > 1,0$,

entonces, es una epidemia; si $R_0 = 1,0$, es endemia; y si es $< 1,0$, existiría control de la enfermedad. No se dispone aún del R0 para COVID-19 en Colombia, aunque este podría estar entre 2,0 y 3,0. El R0 posee tres componentes, a saber: (b): la tasa de ataque (para COVID-19 se estima entre 60%-80%); (c): número de contactos potencialmente infecciosos de un caso (no hay datos en nuestro medio, pero extrapolando datos de población europea, podría ser de 30 contactos/semanales); (d): duración de la transmisibilidad (actualmente se considera que para infectados asintomáticos es de 14 días [2 semanas]; para sintomáticos leves, de 21 días [3 semanas]; y para sintomáticos graves o críticos, de 28 a 36 días [4 semanas]). La fórmula para R0 es: $R_0 = b \times c \times d$ (5-7). Si planteamos para Colombia un (b) del 60%, con un (c) de 30 y un (d) de 2 semanas, el R0 sería: $R_0 = 0,6 \times 30 \times 2 = 36$ (cada caso de COVID-19 produciría 36 casos/semana). Para un (b) del 80%, un (c) de 20 y un (d) de 4 semanas, el $R_0 = 0,8 \times 20 \times 4 = 64$ (cada caso de COVID-19 produciría 64 casos/semana). Para un (b) del 30%, un (c) de 10 y un (d) de 2, el $R_0 = 0,3 \times 10 \times 2 = 6$. Para un (b) del 10%, un (c) de 10 y un (c) de 3, el $R_0 = 0,1 \times 10 \times 3 = 3$. Para un (b) del 10% un (c) de 5 y un (d) de 2, el $R_0 = 0,1 \times 5 \times 2 = 1$.

IR y proporción crítica de vacunados (Pc)

La IR es una situación en la que suficientes individuos de una población adquieren inmunidad contra una infección (por vacunación o por haber tenido la enfermedad). Esto es, cuando hay un brote, al aumentar el número de individuos inmunes, disminuye la probabilidad de contacto entre uno susceptible y uno infectado (hasta que llega el momento en el que se bloquea la transmisión) La Pc junto con el R0 son los indicadores de la IR; la Pc identifica el "umbral" que debe alcanzar la cobertura de vacunación para controlar o erradicar un patógeno (7-9). Para que la IR bloquee la transmisión, la inmunización debe lograr un valor de $R_0 < 1,0$; para esto, la Pc debe ser: $Pc = 1 - (1/R_0)$. Por ejemplo, para la COVID-19, en un R0 de 2 (si existiese una vacuna con efectividad demostrada), la Pc sería: $1 - (1/2,0) = 0,5$ (50%); lo que indicaría que habría que vacunar al 50% de la población para bloquear la transmisión.

¿Existe otra forma de aplicar la IR como concepto poblacional?

Otra forma de aplicar la IR es esperar a que se presente un número suficiente de personas infectadas, por ejemplo, en una población en donde no se generen medidas de aislamiento, distanciamiento, cuarentena, entre otras. Si la COVID-19 continúa propagándose al ritmo actual, una proporción importante de individuos se infectará, y entre aquellos que sobrevivan, se desarrollará inmunidad, lo que haría que el brote desapareciera por sí mismo (porque el virus tendría cada vez más dificultades en encontrar un huésped susceptible). El valor estimado poblacional para IR (para COVID-19) es del 60%. Esto plantea que se frenaría la propagación y se desarrollaría una IR de manera “controlada”. Sin embargo, un número importante de individuos se infectarían en un corto período, lo que haría que el pico del brote tuviera mayor magnitud y menor duración (pero con mayor número de desenlaces fatales y mayor necesidad de atención intrahospitalaria), lo cual colapsaría el sistema de salud (10-12). Asimismo, si se disminuye la velocidad de propagación (aplanamiento de la curva [Figuras 1A y 1B]), probablemente la estabilidad del sistema de salud sería más viable y habría mejor capacidad de respuesta en términos de atención.

La clave está en que el R_0 es cambiante a lo largo del brote (a mayor R_0 , mayor magnitud y menor duración tendrá el brote, y viceversa). Lo anterior indica que, para un (b) y (d) constantes, la única opción de reducir el R_0 es a través de la disminución de (c) (por medio de la instauración de medidas de salud pública [farmacológicas y no farmacológicas]). Por lo anterior, a partir del hecho de que no disponemos aún de una vacuna accesible, así como tampoco de antivirales o medicamentos que prevengan o modifiquen significativamente los desenlaces en la COVID-19; y bajo un escenario hipotético, en donde se genere una inmunidad completa y permanente hacia el SARS-CoV-2 en individuos que padecen o hayan padecido la COVID-19, cabe preguntarnos: ¿seguimos insistiendo en las intervenciones poblacionales de aislamiento, distanciamiento, cuarentena, entre otras, en nuestra sociedad, donde cerca del 50% vive de la economía informal, en donde las consecuencias económicas serán de gran magnitud? ¿Quién o quiénes asumirán el costo del aislamiento y distanciamiento social? ¿O es momento de plantear la IR como estrategia para enfrentar esta situación (protegiendo a la población de mayor edad y a aquellos con comorbilidades y mayor vulnerabilidad) y volver a nuestras actividades de la vida cotidiana lo más rápido posible?

Solo el tiempo dirá qué fue lo mejor.

Figura 1. A. Efectos que podrían originarse sobre la curva epidémica en una pandemia por intervenciones como el aislamiento, el distanciamiento social, la cuarentena, entre otras.

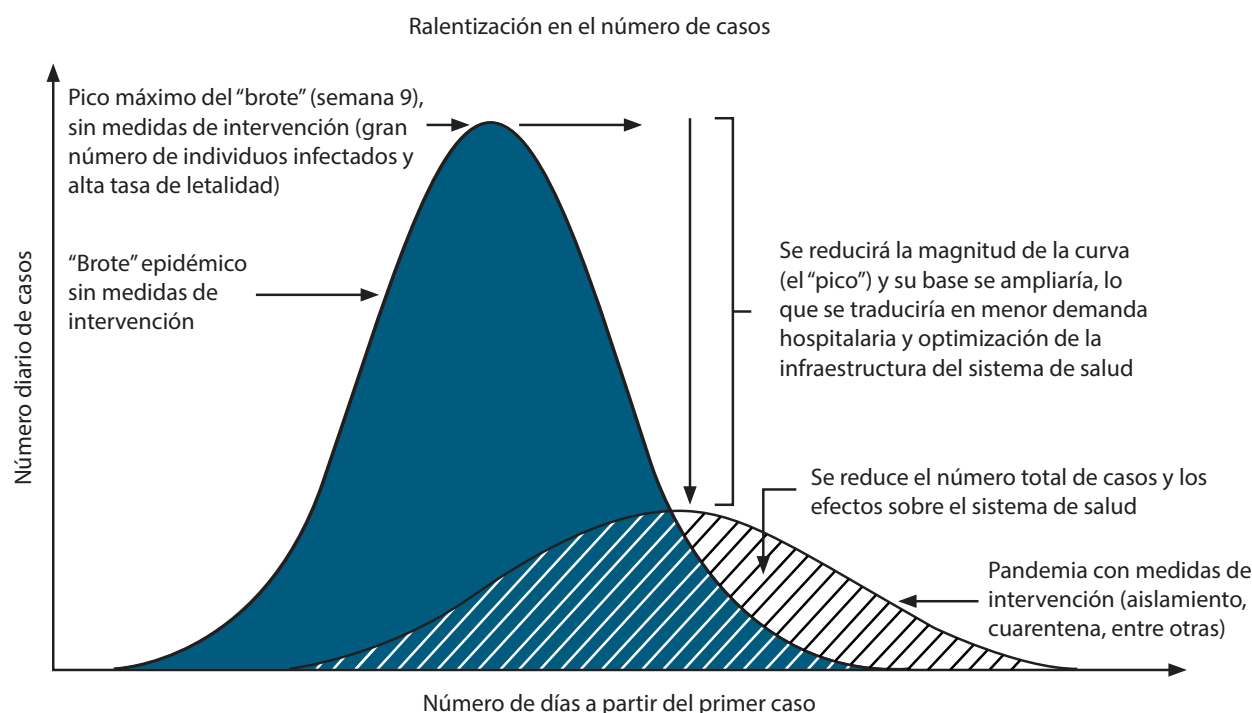
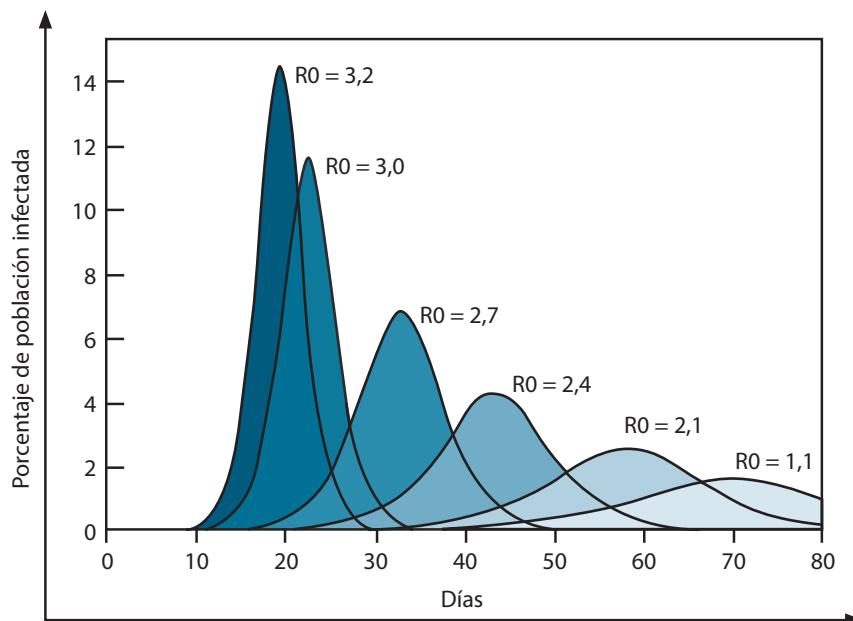


Figura 1. B. Efectos del R_0 sobre las curvas epidémicas. A un mayor valor del R_0 , la curva gana en magnitud y se reduce en tiempo, lo cual lleva a un mayor número de individuos afectados en una menor cantidad de tiempo, aspecto que se acompañaría de un mayor número de desenlaces fatales. Véase el texto para más detalles. Fuente: archivo del autor.



Atentamente,

Hernando Vargas-Uricoechea

Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología.

MSc en Epidemiología.

Doctor en Ciencias de la Salud.

Ph.Dc en Ciencias Biomédicas.

Profesor asociado y director del Grupo de Investigación en Enfermedades Metabólicas, Departamento de Medicina Interna,
Universidad del Cauca, Colombia.

Miembro de número, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Referencias

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
3. Zhang C, Huang S, Zheng F, Dai Y. Controversial treatments: an updated understanding of the Coronavirus Disease 2019. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25788.
4. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019; 4:131774.
5. Lloyd AL, Kitron U, Perkins TA, Vazquez-Prokopec GM, Waller LA. The basic reproductive number for disease systems with multiple coupled heterogeneities. *Math Biosci*. 2020;321:108294.
6. Viceconte G, Petrosillo N. COVID-19 R_0 : Magic number or conundrum? *Infect Dis Rep*. 2020;12(1):8516.
7. Peeples L. Rethinking herd immunity. *Nat Med*. 2019;25(8):1178-80.
8. Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc Biol Sci*. 2007;274:599-604.
9. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford, UK: Oxford Science Publications; 1992.
10. Brett T, Ajelli M, Liu QH, Krauland MG, Grefenstette JJ. Detecting critical slowing down in high-dimensional epidemiological systems. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(3):e1007679.
11. Dudley MZ, Privor-Dumm L, Dubé È, MacDonald NE. Words matter: Vaccine hesitancy, vaccine demand, vaccine confidence, herd immunity and mandatory vaccination. *Vaccine*. 2020;38(4):709-11.
12. Kwok KO, Lai F, Wei WI, Wong SYS, Tang J. Herd Immunity - Estimating the Level Required to Halt the COVID-19 Epidemics in Affected Countries. *J Infect*. 2020. pii: S0163-4453(20)30154-7.

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/leyes/ley084.pdf>), y 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 los utilizados 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 arábica 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/>

[illegible]

Jardiance®
(empagliflozina)

Jardiance Duo®
(empagliflozina/metformina HCl)

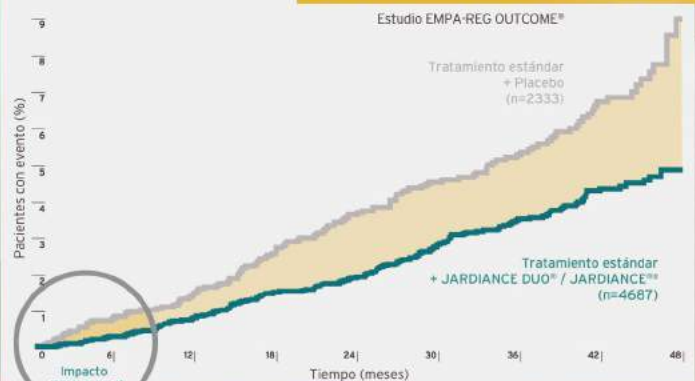
CAMBIANDO EL PARADIGMA

ELIJA EMPAGLIFLOZINA TEMPRANAMENTE PARA REDUCIR EL RIESGO DE MUERTE CARDIOVASCULAR.†

38%
DE REDUCCIÓN
DE RIESGO
RELATIVO DE
MUERTE CV†

Tratamiento estándar incluye:

- ✓ Estatinas
- ✓ IECAs/ARAII
- ✓ Betabloqueantes
- ✓ Antiagregantes
- ✓ Medicamentos hipoglucemiantes



CV: cardiovascular. EMPAGLIFLOZINA también se encuentra indicado por INVIMA para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. †Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. ‡ Información para prescribir Jardiance® vigente en Colombia. † Información para prescribir Jardiance Duo® vigente en Colombia.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR

Escanee el código QR para ver la información de seguridad del (los) producto(s).

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. 84-09 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. PC-CO-100870. 30/04/2019.
<http://summercsolutions.com/lpps/lpps Jardiance/>

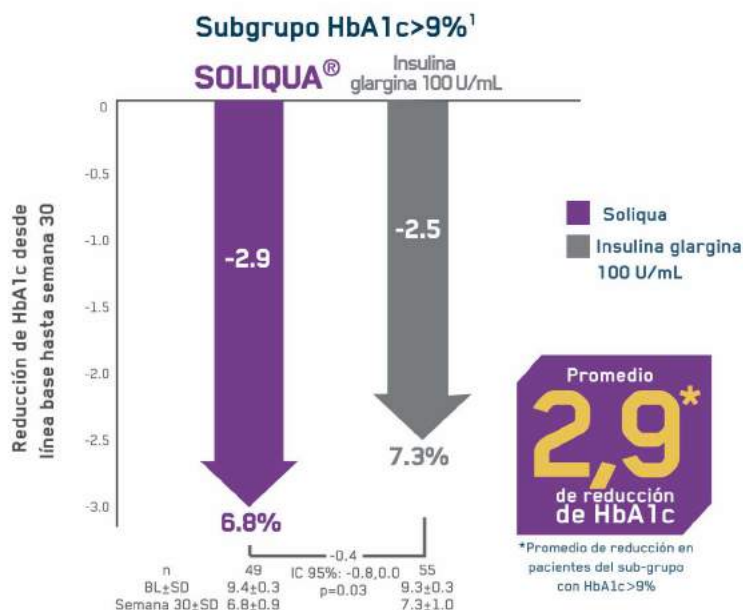
 **Boehringer
Ingelheim**

Superior eficacia en el control de HbA1c y control glucémico rápido y sostenido^{1,2}

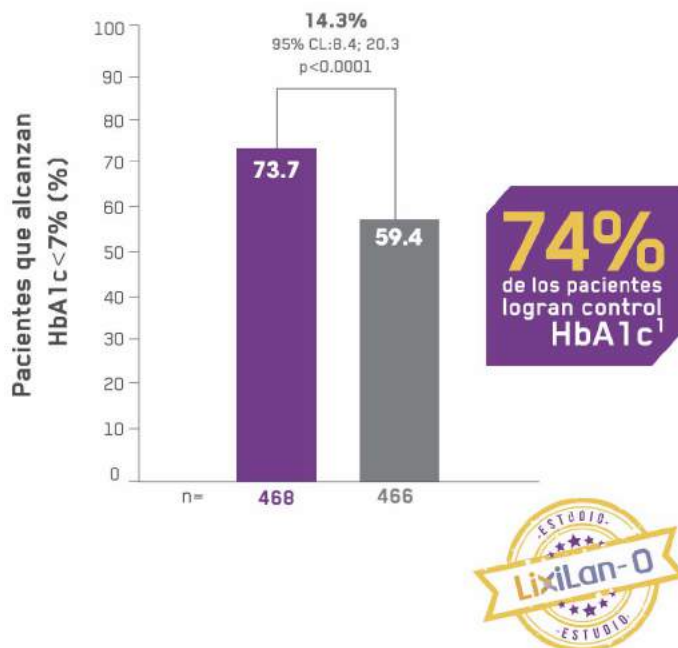
NUEVO

SOLIQUEA®
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 300 U/mL

B R I G H T

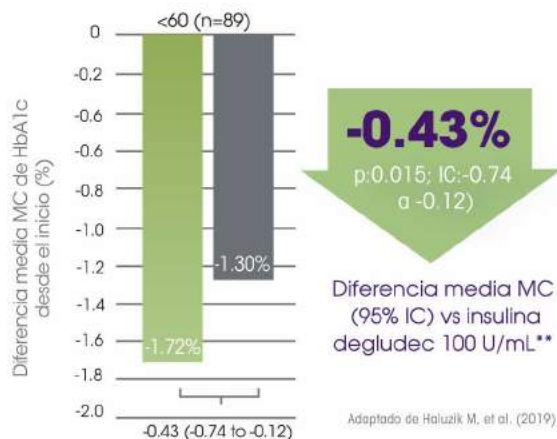
NUEVO

ADA 2019

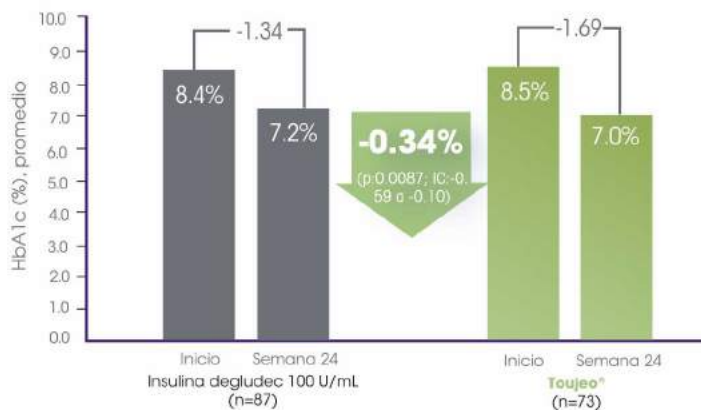
Análisis secundario de BRIGHT; Toujeo® Vs insulina degludec 100 U/mL

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*



SANOFI