

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Bogotá D.C., Colombia

EN ESTA EDICIÓN

Estado actual del yodo en Colombia y comentarios sobre qué se está haciendo para mejorar la situación del exceso de yodo en el país

Hipocalcemia severa o sintomática secundaria a hipoparatiroidismo posoperatorio en cirugía de tiroides: experiencia en un hospital universitario de Medellín, Colombia

Insulinomatosis: una causa muy rara de tumor neuroendocrino pancreático

Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal

Consumo lácteo y su impacto en la salud ósea de población adulta en Colombia. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, basadas en la evidencia

Diabetes y enfermedad cardiovascular, aspectos actuales de su manejo: la visión del cardiólogo

Manejo exitoso de macroadenoma hipofisario no funcionante con cabergolina

Síndrome de Schmidt: reporte de caso y revisión de literatura

Síndrome polidíptico-poliúrico en trastornos de la conducta alimentaria de la adolescencia

El descubrimiento de la insulina

Carta al editor: los 5 correctos en salud aplicados en la consulta

Carta al editor: conclusiones de la primera mesa de trabajo en diabetes



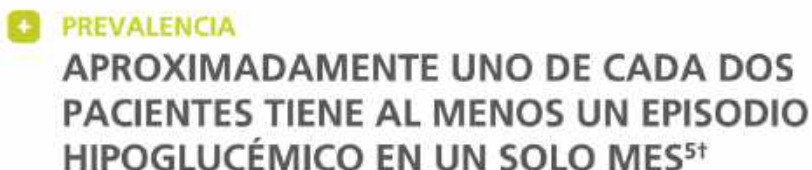
Una publicación de la
**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

-40%

VS. GLARGINA U100¹



* Con base en análisis secundario de datos obtenidos en el DIVOT en relación tanto a Treble Promise a Glaxo y 100 en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de evento (CVD: 214, RAN: 5; 1.37-2.35; p<0.001). Hay una asociación pero no una relación causal entre estas variables. Esto fue investigado por los componentes individuales de MACCE de 3 puntos y 4 puntos. La diferencia fue no significativa en las evaluaciones conjuntas para MACCE.



HIPOGLUCEMIA
REDUCCIÓN DEL 40% EN HIPOGLUCEMIA SEVERA CON TRESIBA® CON GLARGINA U100 EN COMPARACIÓN CON GLARGINA U100¹⁵

*En pacientes sin ECV (Enfermedad Cardiovascular Asociada) o ECV (Enfermedad Coronaria establecida, cuando hay necesidad de minimizar el riesgo de hipotensión).
Un paciente tipo 2 con alta riesgo de eventos CV*



Esta información va dirigida exclusivamente a su destinatario. Su distribución u otros usos se encuentran estrictamente prohibidos.
 Información para prescribir del producto escaneando el código QR. Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Nisio Nordki, Colombia
 S.A.S., Calle 125 No. 19-34, Páez B, Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: +57 1 314 9999. Correo electrónico: INFORMEDIC@nisio-nordki.com.co; Material dirigido exclusivamente al
 cuerpo médico. Material reservado y atribuido por la Dirección Médica de Nisio Nordki, Colombia. A Nisio Nordki, Colombia S.A.S. Derechos reservados. 2020. **CO-2017-1300092**

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 Pérez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)

William Rojas García, MD. (Bogotá, Colombia)

Henry Tovar Cortés, 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 Mendiola 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: Marcela Torres Caballero.

Corrección de estilo: Felipe Gaitán, Ligia Yamila Villarraga Peña, Andrés Mantilla Meluk.

ÍNDICE

EDITORIAL

Estado actual del yodo en Colombia y comentarios sobre qué se está haciendo para mejorar la situación del exceso de yodo en el país
Escobar I.

66

ARTÍCULO ORIGINAL

Hipocalcemia severa o sintomática secundaria a hipoparatiroidismo posoperatorio en cirugía de tiroides: experiencia en un hospital universitario de Medellín, Colombia

Buriticá González J, Muñoz Ríos JH, Buitrago Giraldo N, Arias Velásquez CA, Betancur Echavarría AC, Pízzia MJ, Aristizábal Henao N.

70

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Insulinomatosi: una causa muy rara de tumor neuroendocrino pancreático

Jaramillo Chacón H, González Devia D, López Panqueva RP, Cañón Solano D, Aguirre Matallana D, Rey Rubiano AM, Segovia Gómez JM, Dussan Flórez RF.

76

Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal

Vargas Uricoechea H, Murillo Palacios J, Ramírez Bejarano LE.

87

Consumo lácteo y su impacto en la salud ósea de población adulta en Colombia. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, basadas en la evidencia

Medina A, Rosero O, Márquez CL, Coy AF, Ely AL, Rivera A, Benavidez J, Vargas Y, Obregón MC, Fernández DG.

100

Diabetes y enfermedad cardiovascular, aspectos actuales de su manejo: la visión del cardiólogo

Ramírez-Ramos CF, Betancur K, Castilla GA, Saldarriaga S, Aranzazu-Urbe M, Ramírez-Méndez DA, Herrera-Céspedes E, Salamanca-Montilla JF, Martínez CA, Saldarriaga C.

110

REPORTE DE CASO

Manejo exitoso de macroadenoma hipofisario no funcionante con cabergolina

Sarmiento JG, Pérez Urrea LV, López Pinzón PA, Galván Salas WL.

117

Síndrome de Schmidt: reporte de caso y revisión de literatura

González-Macías NA, Rojas-García W.

122

Síndrome polidipsico-poliúrico en trastornos de la conducta alimentaria de la adolescencia

Sandoval L, Calderón A, Argüello L, Soler A, Forero C, Céspedes C.

127

ARTÍCULO DE HISTORIA

El descubrimiento de la insulina

Jácome A.

133

CARTA AL EDITOR

Los 5 correctos en salud aplicados en la consulta

Rosero R.

140

Conclusiones de la primera mesa de trabajo en diabetes

Tovar H.

142

RECOMENDACIONES A LOS AUTORES

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

134

EDITORIAL

Estado actual del yodo en Colombia y comentarios sobre qué se está haciendo para mejorar la situación del exceso de yodo en el país

Sin rodeos, el artículo *Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal* del Dr. Vargas (1) es un excelente artículo, que nos pone en contexto sobre el tema a los que manejamos los asuntos de yodo en el país. Por mi parte, quiero realizar algunos comentarios complementarios a dicho artículo, sobre todo en torno a lo que se está haciendo para mejorar la situación del exceso del yodo en el país.

Para comenzar, quiero relatar que el 6 de junio de 2019, el Ministerio de Salud de Colombia organizó en Bogotá el Encuentro Situación Nacional de Vitaminas y Minerales de Interés en Salud Pública - ENSIN2015 (Encuesta Nacional de la Situación Nutricional 2015), en donde se hizo la presentación oficial de los datos sobre yodo en el país, y se confirmó lo que ya se venía reportando desde hacía varios años atrás: que Colombia es uno de los pocos países del mundo cuyos habitantes presentan excesiva ingesta de yodo, estimado a partir de la elevada mediana en yoduria de varios grupos poblacionales (2). Igualmente, se relievó la importancia de la yodación universal de la sal y de su monitorización continua, y se propusieron soluciones para resolver la situación actual de exceso de yodo, como son la de reducir la norma actual de yodación de la sal, de 50 a 100 ppm, a un nivel menor, 20 a 40 ppm, y la de fortalecer la estrategia de reducción del consumo de sal.

Acerca de la situación de yodo en Colombia reportada en el ENSIN2015 (3), los hallazgos se resumen así:

- En niños de 1 a 4 años ($n = 8097$), la mediana de yodurias fue de $365 \mu\text{g/L}$; la prevalencia de exceso de yodo fue del 63,8 % y la de deficiencia de yodo fue del 8,1 %.
- En niños de 5 a 12 años ($n = 16\,161$), la mediana de yodurias fue de $406,8 \mu\text{g/L}$; la prevalencia de exceso de yodo fue del 75,2 % y la de deficiencia de yodo fue del 4,4 %.
- En mujeres en edad fértil ($n = 9828$), la mediana de yodurias fue de $379 \mu\text{g/L}$; la prevalencia de exceso de yodo fue del 70,5 % y la de deficiencia de yodo fue del 4,9 %.

La ENSIN2015 también reportó datos de yodurias de acuerdo con el sexo, la etnia, el lugar de residencia (urbano vs. rural), la región del país y el índice de riqueza. En resumen, la

deficiencia de yodo fue más prevalente en el área rural y en la población indígena, y el exceso de yodo fue más prevalente en los hombres, en habitantes del área urbana, de la región Atlántica y de índice de riqueza medio.

Los resultados de alta prevalencia de yoduria en los tres grupos estudiados demuestran, por extrapolación, que la población colombiana está expuesta a exceso de yodo. No se midieron las yodurias en embarazadas, pero la alta prevalencia de exceso de yodo en mujeres en edad fértil hace considerar que las mujeres en embarazo puedan tener una buena, e incluso alta, ingesta de yodo. Durante el Encuentro se aclaró, sin embargo, que organizaciones como Iodine Global Network (IGN) y UNICEF no recomiendan que se hable de población con deficiencia o exceso de yodo a partir de los resultados de las yodurias, en tanto que no es posible, con los métodos disponibles actualmente, identificar la proporción de la población con deficiencia de yodo o con ingesta excesiva de yodo (4).

¿Por qué tenemos exceso de yodo en Colombia?

Colombia es uno de los países con mayor contenido de yodo en la sal para consumo humano (50 a 100 ppm), de acuerdo con la norma establecida por el Ministerio de Salud. Reportes de Refisal, la mayor empresa procesadora, empaquetadora y distribuidora de sal del país, y datos del INVIMA, que hace la monitorización de la sal de esta misma empresa, indican que el contenido de yodo en la sal que ha salido en los últimos tres años de sus procesadoras está entre 64 y 66 ppm, lo cual indica que están cumpliendo con la norma. Además, ha de tenerse en cuenta que el consumo de sal en Colombia oscila entre 10 y 20 gramos, dependiendo de la región y sus costumbres, y del mayor consumo de productos procesados y ultraprocesados. Así, cerca de una quinta parte de la ingesta diaria total de energía de los colombianos procede de productos procesados y ultraprocesados, que bien sabemos son ricos en sal, grasas y azúcares refinados (5). La suma de todos estos factores hace que la población actualmente disponga de mucho yodo.

Existe preocupación en Colombia por la aparición de “desórdenes por exceso de yodo” (DEY)

Una manera indirecta de indicar que una población tiene excesivo consumo de yodo es cuando la mediana de yodurias de la población está igual o mayor de 300 µg/L. Este corte se tomó porque a partir de este nivel se han registrado algunos trastornos de salud, los *desórdenes por exceso de yodo* (DEY). Uno de ellos es el aumento de la prevalencia de bocio, algo paradójico pues el bocio es también visto con la deficiencia de yodo. Otro es el incremento de casos nuevos de hipertiroidismo, sobre todo en los primeros años de implementación del programa de yodación de la sal para toda la población. También se aumentó la prevalencia de hipotiroidismo por dos causas: una es por un “bloqueo” que se produce con el exceso de yodo (efecto de Wolff-Chaikoff), pero que generalmente es transitorio, y la otra es por incremento en la prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias de tiroides, en parte porque el exceso de yodo vuelve más antigénica a una de las proteínas de la tiroides: la tiroglobulina. Un estudio de Escobar realizado hace 20 años demostró que cerca del 60 % de las personas con bocio, que asistían a su consulta de endocrinología en Bogotá, tenían como causa una tiroiditis autoinmunitaria o de Hashimoto, lo que indicaba que para ese momento ya era causa importante de bocio y de hipotiroidismo en el país (6). Otro estudio publicado hace 30 años, donde fueron reportados 100 casos de tiroiditis de Hashimoto (7), que para la época se sospechaba que los bocios eran ocasionados por deficiencia de yodo o por bociógenos, comenzó a dar indicios de que en Colombia se presentaba dicha tiroiditis, pero que poco se buscaba por falta de sospecha clínica y porque los laboratorios clínicos no procesaban aún los anticuerpos antitiroideos.

Por último, Vargas señala que “una alta ingesta de yodo (especialmente en áreas deficientes) se relaciona con una reducción (no significativa) del riesgo de cáncer tiroideo”, pero, por lo contrario, existe la hipótesis de que el exceso de yodo puede elevar los casos nuevos de cáncer papilar de tiroides (CPT). Así, un metaanálisis de 2017 (8) nos indica que en regiones altamente yodinadas existe una asociación positiva entre la exposición al yodo y el CPT (*odds ratio* [OR]: 2,2; IC 95%: 1,389-3,483).

Conocido el problema, ¿qué se está haciendo para prevenir o evitar este exceso de yodo?

Existen dos estrategias para mejorar este estado de exceso de yodo en la población colombiana. La primera es disminuir

el contenido de yodo añadido a la sal, es decir, cambiar el Decreto 0547 de 1996. La segunda es tratar de disminuir el consumo de sal de la población.

Sobre la primera medida, actualmente el Ministerio de Salud está llevando a cabo un plan de trabajo que deberá conducir finalmente a un cambio del decreto mencionado. Para esto, elaboró un “Análisis de Impacto Normativo”, relacionado con la sal para consumo humano y su contenido de yodo (9), que luego fue llevado a consulta pública nacional, y actualmente está realizando los ajustes del documento, acordes con dicha consulta. Sin embargo, todavía aún se requieren varios pasos de consultas técnicas y jurídicas, nacionales e internacionales, antes de hacer el cambio de la norma de la yodación de la sal, la cual se pretende que quede con 20 a 40 ppm.

Sobre la segunda medida, ya existe en el Ministerio de Salud un programa que busca que los colombianos reduzcamos el consumo de sal a 5 gramos al día, como una medida para disminuir enfermedades cardiovasculares y la hipertensión arterial. La intención ahora es reforzar dicha estrategia para que, al reducir el consumo de sal, también reduzcamos el consumo de yodo contenido en este. Es importante recalcar, como lo resaltó Vargas en su artículo, que la estrategia de reducción del consumo de sal es totalmente compatible con la de yodación de la sal, teniendo en cuenta que los ajustes de la concentración del yodo en la sal deben estar basados en los datos de consumo de sal en la dieta por parte de la población.

Estas dos medidas deberán estar enmarcadas en una estrategia de “educación, información y comunicación”, para que se conozca más sobre el tema y nos dispongamos a prevenir tanto la deficiencia como el exceso de yodo, y sus consecuencias. Para lograr esto, son protagónicas las entidades nacionales e internacionales de salud que mantienen vigilancia sobre el yodo, los medios de comunicación masiva y las sociedades científicas, en especial la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, que es la receptora de este tema por su incumbencia con la tiroides y sus patologías. Igualmente, desde el IGN estamos pendientes de la situación de Colombia, para lo cual se ha hecho un reporte reciente en su Newsletter (10), y seguiremos apoyando y asesorando a las instituciones de salud nacionales que tienen que ver con el control y la vigilancia del yodo.

Iván Darío Escobar, MD

Expresidente, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Representante en Colombia, Iodine Global Network.

Referencias

1. Vargas Uricoechea H, Murillo Palacios J, Ramírez Bejarano LE. Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal. *Revista ACE*. 2020;7(2):87-99.
2. Pretell EA. Eliminación sostenible de los desórdenes por deficiencia de yodo en Latinoamérica. Reporte de los talleres subregionales para evaluar la situación de los países de Latinoamérica. IGN/UNICEF/OPS; 2014. p. 3-40
3. Ministerio de Salud de Colombia. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional - ENSIN 2015 [Internet]. Disponible en: www.ensin.gov.co
4. Unicef. Guidance on the Monitoring of Salt Iodization Programmes and Determination of Population Iodine Status [Internet]. Disponible en: <https://www.unicef.org/nutrition/files/Monitoring-of-Salt-Iodization.pdf>
5. Parra DC, da Costa-Louzada ML, Moubarac JC, Bertazzi-Levy R, Khandpur N, Cediel G, et al. The association between ultra-processed food consumption and the nutrient profile of the Colombian diet in 2005. *Salud Publica Mex*. 2019;61(2):147-54. doi: 10.21149/9038
6. Escobar ID. Estudio de pacientes con bocio en una consulta endocrinológica. En: Libro de resúmenes del VIII Congreso Latinoamericano de Tiroides de la SLAT. Brasil: Sociedad Latinoamericana de Tiroides; 27 a 30 de mayo de 1999. p. 100.
7. Escobar ID, Kattah W, Niño A, Acosta E, Saavedra C, Ucrós A. Tiroiditis de Hashimoto. Estudio de 100 casos. *Acta Med Col*. 1991;16(1):18-29. Disponible en: <https://bit.ly/31dJ26V>.
8. Lee JH, Hwang Y, Song RY, Yi JW, Yu HW, Kim SJ, et al. Relationship between iodine levels and papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2017;39(8):1711-18. doi: 10.1002/hed.24797
9. Subdirección de Salud Nutricional Alimentos y Bebidas. Impacto normativo relacionado con sal para consumo humano [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social; 2019. Disponible en: <https://bit.ly/3guG7gA>.
10. Escobar ID, Higa AM. To prevent iodine excess, Colombia plans to lower the iodine content of salt while emphasizing population salt reduction. *IDD Newsletter Iodine Global Network*. 2019;47(3):16-17. Disponible en: <https://bit.ly/2PIQCXY>.

Levotiroxina Sódica

**PALPAR EL CUELLO Y EVALUAR LA TSH,
PUEDE ALERTAR SOBRE ALGÚN
TRASTORNO TIROIDEO^(1,2,3)**



CUELLOS
QUE CAUTIVAN...

MARCA DE REFERENCIA
EN COLOMBIA

[illegible]

1. Diagnóstico y tratamiento del hipotirodismo primario y subclínico en el adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 08/IV/2016.

2. Bionis G, et al. task force on hypothyroidism of the Latin American thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arg bras endocrinol metabol* 2013; 57(4):205-91

3. Pearce SH, et al. 2013 Etsa guidelines: management of subclinical hypothyroidism. *Eur thyroid J*. 2013 Dec;23(4):275-78.

MATERIAL DIRIGIDO AL CUERPO MÉDICO



ARTÍCULO ORIGINAL

Hipocalcemia severa o sintomática secundaria a hipoparatiroidismo posoperatorio en cirugía de tiroides: experiencia en un hospital universitario de Medellín, Colombia

Severe or symptomatic hypocalcemia due to postoperative hypoparathyroidism in thyroid surgery at a reference hospital in Medellín, Colombia

Buriticá González J,¹ Muñoz Ríos JH,¹ Buitrago Giraldo N,¹ Arias Velásquez CA,¹ Betancur Echavarría AC,¹ Pizza MJ,² Aristizábal Henao N³

¹Estudiantes pregrado de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

²Residente Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

³Medicina Interna. Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia: Natalia Aristizábal Henao

Correo electrónico: naty_aristizabal@yahoo.com

Fecha de recepción: 9/12/2019

Fecha de aceptación: 8/02/2020

Resumen

Objetivo: caracterizar la población de pacientes que presentan hipocalcemia severa o sintomática después de una tiroidectomía total y que requieren calcio parenteral.

Diseño: estudio observacional retrospectivo realizado en un centro especializado de Medellín, Colombia.

Marco de referencia: la hipocalcemia posoperatoria (POP) es una complicación bien reconocida de la tiroidectomía, que se caracteriza por la presencia de hipocalcemia, con niveles de hormona paratiroidea (*Parathyroid hormone*, PTH) bajos o inadecuadamente normales. La hipocalcemia sintomática o severa (calcio corregido <7,5 mg/dL) es una verdadera emergencia médica, que requiere un rápido diagnóstico y tratamiento con calcio parenteral.

Pacientes: pacientes en POP de tiroidectomía que presentan hipocalcemia severa o sintomática.

Intervenciones: reposición con calcio parenteral.

Resultados: la hipocalcemia severa o sintomática se presentó en el 8 % de los pacientes llevados a una tiroidectomía total, con predominio en el sexo femenino. La patología tiroidea maligna se constituyó en la indicación más frecuente de la cirugía. En estos pacientes, la media de la PTH fue de 11,3 pg/mL, mientras que los valores de calcio más bajos se presentaron a las 48 horas POP. Solo se visualizaron las paratiroides en cirugía en una tercera parte de los casos y un paciente tuvo una reintervención en las primeras 24 horas; hasta el 18 % tuvieron hipomagnesemia concomitante.

Conclusión: la hipocalcemia por hipoparatiroidismo POP es una complicación frecuente después de la cirugía de tiroides, y en un grupo de pacientes será severa o sintomática, razón por la cual requiere uso de calcio parenteral. En consecuencia, esta complicación tendrá que identificarse y tratarse como una emergencia médica para disminuir la morbilidad y la potencial mortalidad asociadas.

Palabras clave: hipocalcemia, hipoparatiroidismo, tiroidectomía.

Abstract

Objective: the aim of this work was to describe characteristics of patients with severe or symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy who required treatment with parenteral calcium.

Methods: the authors conducted an observational retrospective analysis at a reference hospital in Medellín, Colombia.

Background: *postoperative hypocalcemia is a frequent complication after thyroidectomy; it is characterized by the presence of hypocalcemia with low or normal values of parathyroid hormone. Symptomatic or severe hypocalcemia (serum calcium <7.5 mg/dL) is a medical emergency and require early diagnostic and treatment with parenteral calcium.*

Patients: *Patients with severe or symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy.*

Intervention: *treatment with parenteral calcium.*

Results: *symptomatic or severe hypocalcemia was present in 8 % of patients who went to total thyroidectomy, most of patients were female, and thyroid cancer was main indication for surgery; the average of parathyroid hormone (PTH) value was 11.3 pg/mL and the lowest calcium value was present at 48 hours in the postoperative period. Parathyroid glands only were visualized in one third of these patients and just one patient had second surgery in the first 24 hours; 18% of patients had hypomagnesemia associated with hypocalcemia.*

Conclusion: *postoperative hypocalcemia due to hypoparathyroidism is a frequent complication after thyroid surgery; some of these patients will develop symptomatic or severe hypocalcemia and require parenteral calcium. It is important identify and treat this condition as an emergency with the purpose of diminishing associated morbidity and mortality.*

Keywords: *hypocalcemia, hypoparathyroidism, thyroidectomy.*

Introducción

La hipocalcemia posoperatoria (POP) es una complicación bien reconocida de la tiroidectomía total, que se caracteriza por la presencia de hipocalcemia, con niveles de hormona paratiroidea (PTH) bajos o inadecuadamente normales (1, 2). Su prevalencia es variable y oscila entre el 10 y el 83 % (1, 3-9). Esto se explica por la técnica quirúrgica y las diferentes definiciones usadas. Así, la hipocalcemia sintomática ocurre en el 10 al 36 % de los casos (4) y constituye una emergencia médica, pues es una complicación clínica potencialmente grave (1), y la hipomagnesemia es un factor de riesgo independiente para este trastorno hidroelectrolítico (4). Entre tanto, la incidencia de la hipocalcemia transitoria (duración <6-12 meses) (1, 10) es del 27 % (19- 38%) y la hipocalcemia permanente alcanza el 1 % (0-3 %) (10), lo cual acarrea una morbilidad significativa y costos altos asociados a largo plazo (3).

La lesión de las glándulas paratiroides (trauma mecánico o térmico) está relacionada con la técnica quirúrgica y la extensión de la tiroidectomía, dado que estas deben ser identificadas *in situ*, manipuladas cuidadosamente y preservadas con su vascularización (3, 5). Esta lesión es entonces más frecuente en tiroidectomías totales y en reintervenciones quirúrgicas (11). El conocimiento de la anatomía del cuello y la experiencia del cirujano son fundamentales para disminuir el hipoparatiroidismo POP (3). Sin embargo, debe reconocerse que aun cuando se identifican las glándulas y son preservadas durante la cirugía, la función de las paratiroides en el POP no está garantizada (12), dado que la manipulación en la vecindad del tejido paratiroideo puede comprometer de forma transitoria la vascularización y causar aturdimiento (3).

Se han descrito múltiples protocolos para prevenir o identificar la hipocalcemia POP, los cuales incluyen la suplementación de calcio oral, las mediciones seriadas de calcio sérico y la monitorización de la PTH POP (7, 13-18). Esto permite extremar la vigilancia en los casos de alto riesgo de hipocalcemia sintomática POP (enfermedad de Graves, grandes bocios, reintervenciones o confirmación de la extirpación de alguna de las glándulas paratiroides) (1). La identificación rápida de la hipocalcemia puede evitar la aparición de síntomas, así como acortar la estancia hospitalaria y reducir los costos asociados (3). Además, la medición de la PTH el día después de la cirugía permite predecir la función paratiroidea POP y contribuye a reconocer a los pacientes que requieren suplementación con calcio y vitamina D (1, 7, 19).

En este contexto, la suplementación profiláctica con calcio oral se ha propuesto como un método para prevenir la hipocalcemia temprana POP (7). De hecho, la suplementación rutinaria con calcio constituye una medida efectiva a fin de continuar el manejo ambulatorio de los pacientes de forma segura y evitar la aparición de los síntomas de hipocalcemia (7). Según la gravedad del cuadro, el manejo consiste en la administración de calcio vía oral o intravenoso asociado al calcitriol oral (1, 20). El tratamiento por vía parenteral está indicado en pacientes con síntomas (anestesia perioral, parestesias en manos y pies) o niveles de calcio sérico corregidos <7,5 mg/dL (3) (hipocalcemia severa) buscando metas de calcio sérico corregidos en el límite inferior de lo normal (3). El calcio intravenoso en bolos incrementa el calcio en la sangre solo durante 2 a 3 horas, de forma que se requieren infusiones continuas ajustadas a los valores de calcio medidos cada 6 a 8 horas (3) bajo monitorización electrocardiográfica continua (6), asociadas a la reposición con sales de calcio por vía oral. El carbonato de calcio es el que se usa con mayor frecuencia a dosis de 1 a 3 g de calcio elemental por día, dividido en 3-4 dosis administradas con las comidas, (3, 6) y asociadas al calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D (3). No se debe olvidar la importancia de descartar la hipomagnesemia asociada y tratarla según sea el caso (3, 4).

El propósito de este estudio es caracterizar la población de pacientes que presentan hipocalcemia severa o sintomática después de una tiroidectomía total y requerimiento de calcio parenteral. Es necesario considerar que esta es una verdadera emergencia endocrina, por lo que debe reconocerse rápidamente y tratarse de forma adecuada, a fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas.

El propósito de este estudio es caracterizar la población de pacientes que presentan hipocalcemia severa o sintomática después de una tiroidectomía total y requerimiento de calcio parenteral. Es necesario considerar que esta es una verdadera emergencia endocrina, por lo que debe reconocerse rápidamente y tratarse de forma adecuada, a fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas.

Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, el cual se realizó en un centro especializado de Medellín (Colombia). Se incluyeron todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) llevados a tiroidectomía total por parte del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello y quienes presentaron hipocalcemia POP severa (calcio sérico corregido $<7,5$ mg/dL) o sintomática (ocurrencia de parestias en extremidades, anestesia perioral, signos de Chvostek y Trousseau, intervalo QTc prolongado, coma, convulsión, falla cardíaca) entre diciembre de 2015 y diciembre de 2017.

Se recogieron variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas y de laboratorio, mientras que la historia clínica fue considerada la principal fuente de información para el estudio. Los datos que eventualmente no se encontraron en este documento fueron extraídos de los registros de laboratorio.

De forma independiente, un investigador revisó los criterios de elegibilidad de los pacientes y la información registrada acerca de las variables de interés, en un instrumento de recolección diseñado con este fin. Otro investigador verificó las inconsistencias entre la información de la historia clínica. Luego de ello, los datos fueron ingresados en una base de datos de *Microsoft Excel* y analizados mediante *IBM SPSS*.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio, a partir de medidas como frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas (sexo, indicación quirúrgica, reintervención en 24 h, visualización de paratiroides, hipomagnesemia, forma farmacéutica de presentación de calcio, hipocal-

cemia sintomática y síntomas asociados). Para las variables cuantitativas (edad, tiempo quirúrgico en horas, duración de la infusión de calcio, dosis de calcio elemental, dosis de calcitriol, creatinina, albúmina, magnesio, fósforo, calcio a las 6, 12, 24, 36 y 48 horas, PTH POP) se utilizaron promedios y desviación estándar (DS).

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de ética del centro especializado.

Resultados

En el período comprendido entre diciembre de 2015 y diciembre de 2017 en un hospital universitario de Medellín, Antioquia, 408 pacientes fueron llevados a cirugía de cabeza y cuello, de los cuales a 275 se les realizó una tiroidectomía total (**Tabla 1**); en este grupo, 22 individuos (8 %) presentaron hipocalcemia aguda severa o sintomática.

La duración media de las cirugías de tiroides fue de 3,5 h (DS: 2,55) y un paciente requirió de una reintervención quirúrgica en las primeras 24 horas POP por sangrado agudo. Solo en el 36,4 % de estos pacientes se visualizaron las paratiroides. Entre tanto, la media de PTH POP fue de 11,3 pg/mL (DS: 17,66), mientras que los valores más bajos de calcio fueron reportados a las 36 horas POP (6,8 mg/dL DS: 1,2) y la hipomagnesemia ($<1,6$ mg/dL) concomitante ocurrió en el 18 % de los pacientes con hipocalcemia POP severa o sintomática.

Al evaluar la indicación de calcio parenteral, encontramos 10 pacientes sintomáticos (45,5 %) y 12 con hipocalcemia severa no sintomática (calcio corregido $<7,5$ mg/dL). En los

Tabla 1. Pacientes que fueron llevados a cirugía de cabeza y cuello. Se identifican aquellos con hipocalcemia y requerimiento de calcio parenteral después de la tiroidectomía total

Cirugías entre diciembre de 2015 y diciembre de 2017 en Hospital Universitario de Medellín Antioquia.	
Características de los pacientes llevados a tiroidectomía total con hipocalcemia aguda sintomática o severa con requerimiento de calcio intravenoso	Número de pacientes (%)
Total de pacientes con hipocalcemia aguda sintomática o severa (calcio $<7,5$ mg/dL) en el posoperatorio con requerimiento de calcio intravenoso	22/257 (8,5 %)
Edad promedio de los pacientes	58 años (DS: 16)
Mujeres	19/22 (86,36 %)
Indicaciones de tiroidectomía total: enfermedad tiroidea maligna	14/22 (63,63 %)
Bocio multinodular con síntomas compresivos	6/22 (27,27 %)
Tirotoxicosis de difícil control	2/22 (9,09 %)
Pacientes con requerimiento de reintervención quirúrgica en las primeras 24 horas posoperatorias por sangrado agudo	1/22 (4,5 %)

casos de hipocalcemia severa asintomática se indicó el inicio de una infusión de calcio sin uso de bolo, la cual se preparó de tal forma que cada mililitro (mL) de la solución aportaba 1 miligramo (mg) de calcio elemental, lo que corresponde a una dosis de 1 mg/kg de calcio elemental que se tituló de acuerdo con los controles de calcio sérico medidos cada 6 horas. En los pacientes sintomáticos se indicó el uso de un bolo de gluconato de calcio (1 ampolla de gluconato de calcio al 10 %, diluida en 50 mL de dextrosa en agua destilada [DAD] al 5 % en 20 minutos) con posterior inicio de la infusión mencionada.

El suplemento de calcio oral se inició de manera simultánea al aporte parenteral. La principal forma de presentación usada fue el carbonato de calcio en 20 pacientes y solo en 2 de ellos se administró citrato de calcio por intolerancia gastrointestinal. Se requirieron, en promedio, 5,133 g de calcio elemental cada día y 0,7 µg de calcitriol (dosis mínima de 0,25 µg y máxima 1 µg/d).

Discusión

La hipocalcemia es una de las principales complicaciones POP de las cirugías de cabeza y cuello. Las tiroidectomías totales son cirugías frecuentemente realizadas en todo el mundo y la mayoría de los pacientes llevados a este tipo de intervención son mujeres (83 %) como se observó en nuestro estudio, en el cual se encontró una predominancia de pacientes del sexo femenino (86,4 %) (7). Aunque en nuestro caso la indicación más común para la intervención quirúrgica fue la patología tiroidea maligna, en otras series ha sido el bocio multinodular (64,1 %) (1-3).

De otro lado, la hipomagnesemia ha sido reportada en el 23,4% de los pacientes, luego de haberse realizado la tiroidectomía, y constituye un factor de riesgo independiente para la ocurrencia de hipocalcemia (4). En nuestros pacientes con requerimiento de reposición de calcio parenteral se encontró esta alteración hidroelectrolítica en el 18 %, lo que coincidió con lo reportado en la literatura.

La falla en la identificación de las glándulas paratiroides durante la tiroidectomía puede incrementar el riesgo de lesión y de resección inadvertida (3). Asimismo, la prevalencia de la hipocalcemia es inversamente proporcional a la permanencia de las glándulas paratiroides *in situ* (21). En efecto, algunos consensos recomiendan la búsqueda e identificación de todas las glándulas paratiroides durante la cirugía (1). Sin embargo, datos recientes reportados en una cohorte con un menor número de pacientes evidencian que la identificación rutinaria y sistemática de las cuatro glándulas paratiroides (lo cual puede ser un reto peligroso, dado el riesgo de traumatizar más tejido o de generar su vascularización) parece no ser necesaria en las tiroidectomías realizadas mediante disección capsular.

Esto se debe a que no existe diferencia en la incidencia de la hipocalcemia clínica en los casos en los cuales se identifican

0-2 glándulas, en comparación con 3-4 glándulas, y tampoco hay diferencia en las paratiroidectomías inadvertidas (5), dado que es probable que la importancia de la identificación de las glándulas paratiroides esté influenciada por la técnica usada durante la cirugía (5). Se incrementa la hipocalcemia transitoria no permanente cuando 3 o menos glándulas paratiroides son preservadas (3, 22). En este reporte, solo se visualizaron las paratiroides durante la cirugía en una tercera parte de los pacientes que presentaron hipocalcemia grave o sintomática. Entre tanto, los predictores independientes de hipocalcemia permanente que han sido identificados son las reintervenciones por sangrado y la enfermedad de Graves como indicación de tiroidectomía total (3). Por otro lado, según un metaanálisis la enfermedad de Graves (*odds ratio* [OR]: 1,75) y el sexo femenino (OR: 2,28) se han encontrado como factores asociados a la hipocalcemia transitoria (11).

En los casos de hipertiroidismo, el aumento del tamaño de la glándula tiroidea y su vascularización parecen explicar la dificultad en la localización y la preservación de las paratiroides (3). Solo 2 de los pacientes de la serie aquí reportada fueron llevados a cirugía por tirotoxicosis no controlada.

La medición de la PTH intacta en el POP parece ser una medida eficiente y costoefectiva en el diagnóstico del hipoparatiroidismo POP y la predicción de hipocalcemia (14-17, 19). Así pues, los valores bajos de la PTH intacta (<6-35 pg/mL, el día 1 POP) tienen una sensibilidad del 69 al 100 % para hipocalcemia transitoria en el POP (3, 17). También los niveles bajos de vitamina D3 preoperatorios aumentan el riesgo en el POP (11), así como lo hace la hipomagnesemia (3), tal y como ya se había mencionado.

Para el diagnóstico de la hipocalcemia POP no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el momento de realizar la PTH intacta (7). Esto sugiere que los niveles séricos de PTH intacta en el POP, a las 12 y 24 horas, pueden predecir el desarrollo de una hipocalcemia POP (7). Algunos autores han sugerido que el cambio o gradiente de la PTH intacta puede ser más útil que su valor POP aislado en la predicción del riesgo de hipocalcemia (23). Esta habitualmente ocurre entre las 24 y 48 horas POP (7), aunque el nadir en los niveles de calcio y la aparición de síntomas pueden diferirse hasta 48-72 horas desde la cirugía. Por tanto, se han propuesto diferentes métodos para predecir la aparición clínica de la hipocalcemia tras una tiroidectomía que incluyen mediciones seriadas de calcio y parathormona en el posoperatorio (1).

La suplementación profiláctica con calcio oral puede prevenir la hipocalcemia POP temprana, y es una medida costoefectiva y segura (7). Sin embargo, algunos consensos no recomiendan la administración profiláctica de calcio y vitamina D en el preoperatorio, excepto en los casos con evidencia de déficit en este período (1). Llamamos la atención los altos requerimientos de calcio oral que se encontraron en el estudio realizado, los cuales superaron las recomendaciones de la li-

temperatura (alrededor de 3 g de calcio elemental). No obstante, dado que solo se analizó la ocurrencia de hipocalcemia en el POP inmediato, no es posible evaluar cómo se titularon las dosis a largo plazo, qué eventos adversos se pudieron asociar a esta suplencia de calcio oral, ni el porcentaje de pacientes con hipocalcemia persistente en el tiempo.

En vista del carácter retrospectivo del estudio, el subregistro de datos en la historia clínica, principal fuente de información, se presenta como una limitación. Esto invita a la realización y el diseño de estudios prospectivos con un adecuado diligenciamiento de las bases de datos.

Conclusión

La hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo POP es una complicación frecuente después de la cirugía de tiroides.

En un grupo de pacientes, esta condición será severa o sintomática y requerirá calcio parenteral. Por tanto, tendrá que identificarse y tratarse como una emergencia médica, a fin de disminuir la morbilidad y la potencial mortalidad asociada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

El artículo no cuenta con fuentes de financiación institucionales. Hace parte del compromiso académico la Asociación Colombiana de Endocrinología para obtener patrocinio y presentar los resultados preliminares de este trabajo en forma de póster, durante el Congreso Europeo de Tiroides (42nd Annual Meeting of the European Thyroid Association).

Referencias

1. Castro A, Oleaga A, Parente P, Paja M, Gil E, Álvarez C. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEORL CCC-SEEN sobre hipoparatiroidismo posttiroidectomía. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66(7):459-463.
2. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2300-12.
3. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(2):142-146.
4. Luo H, Yang H, Zhao W, Wei T, Su A, Wang B, et al. Hypomagnesemia predicts postoperative biochemical hypocalcemia after thyroidectomy. *BMC Surg*. 2017;17(1):62.
5. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary Turing total thyroidectomy?: a prospective study. *Laryngoscope*. 2013;123(9):2324-8.
6. González J, Piedrahita D. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: incidence, control and treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013;64(2):102-107.
7. Arer IM, Kus M, Akkapulu N, Aytac HO, Yabanoglu H, Caliskan K, et al. Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study. *Int J Surg*. 2017;38:9-14.
8. Caglià P, Puglisi S, Buffone A, Bianco SL, Okatyeva V, Veroux M, et al. Post-thyroidectomy hypoparathyroidism, what should we keep in mind? *Ann Ital Chir*. 2017;6:371-381.
9. Martin S, Parfeni O, Mustata T, Andrei M, Sirbu A, Barbu C, et al. Postoperative Hypoparathyroidism in Patients After Total Thyroidectomy - Experience of a Tertiary Center in Romania. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(5):602-610.
10. Almquist M, Hallgrímsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg*. 2014;38(10):2613-2620.
11. Edefe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320.
12. Kakava K, Tournis S, Papadakis G, Karelis I, Stampoulou P, Kassia E, et al. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *In Vivo*. 2016;30(3):171-9.
13. Bove A, Di Renzo RM, Palone G, D'Addetta V, Percario R, Panaccio P, et al. Early biomarkers of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1:S202-4.
14. Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):423-430.
15. Graciano AJ, Chine CT, Fischer CA. Applicability of immediate, late or serial intact parathyroid hormone measurement following total thyroidectomy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(5):78-82.
16. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg*. 2012;36(6):1300-1306.
17. Castro A, Del Rio L, Gavilan J. Stratifying the Risk of Developing Clinical Hypocalcemia after Thyroidectomy with Parathyroid Hormone. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(1):76-82.
18. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018;28(7):830-841.
19. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery*. 2015;157(2):349-353.
20. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273-83.
21. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2015;102(4):359-367.
22. Song CM, Jung JH, Ji YB, Min HJ, Ahn YH, Tae K. Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy. *World J Surg Oncol*. 2014;12:200.
23. Al Khadem MG, Rettig EM, Dhillon VK, Russell JO, Tufano RP. Postoperative IPTH compared with IPTH gradient as predictors of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2018;128(3):769-774.



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):426-430. 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. Gedebjerg, 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

AstraZeneca 

AstraZeneca Colombia S.A.S.
Carrera 7 No. 71-21, Torre A piso 19, Bogotá, Colombia. Tel. +57 (1) 325 72 00 - Ver información para prescribir del producto
Material dirigido al Cuerpo Médico - Mayor información Departamento médico de AstraZeneca Colombia
En caso de Evento Adverso, reportelo a la línea 018000111561 Prep: 02-2019 Contiene IPP

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Insulinomatosis: una causa muy rara de tumor neuroendocrino pancreático

Insulinomatosis: a very rare cause of pancreatic neuroendocrine tumor

Jaramillo Chacón H,¹ González Devia D,² López Panqueva RP,³ Cañón Solano D,³
Aguirre Matallana D,⁴ Rey Rubiano AM,⁵ Segovia Gómez JM,⁶ Dussan Flórez RF⁷

¹MD, Pregrado de medicina, Universidad de los Andes. Bogotá D. C., Colombia.

²MD, MsC, medicina interna, endocrinología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes.

³MD, patología quirúrgica. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes.

⁴MD, radiología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

⁵MD, medicina interna, gastroenterología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes.

⁶MD, medicina interna, hematología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes.

⁷MD, radioterapia. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes.

Autor de correspondencia: Deyanira González Devia

Correo electrónico: deyaniragonzalezdevia@yahoo.com

Fecha de recepción: 2/05/2019

Fecha de aceptación: 2/02/2020

Resumen

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos representan del 2-10 % de todos los tumores del páncreas y aproximadamente el 7 % de todos los tumores neuroendocrinos. Estos se clasifican como funcionales o no funcionales según la presencia o ausencia de síndromes clínicos asociados con la hipersecreción hormonal. Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionales más frecuentes (45 % de los casos) y la causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena persistente en adultos. Además, el 10 % de los tumores neuroendocrinos pancreáticos se asocian con neoplasia endocrina múltiple tipo 1. La insulinomatosis es una entidad clínica distinta en la que existen múltiples insulinomas.

Objetivos: exponer los casos reportados hasta el momento de insulinomatosis y describir las causas genéticas, las características clínicas, el tratamiento, y el pronóstico de la insulinomatosis.

Métodos: se realizó una búsqueda sobre insulinomatosis y los factores que controlan la proliferación de las células β en las bases de datos PubMed, Medline y Google Scholar hasta Julio 2020.

Resultados: 108 casos con insulinomatosis se han reportado hasta la fecha, siendo recurrente y rara vez malignos. Múltiples protooncogenes y supresores de tumores controlan de forma local y sistémica el crecimiento de las células β ; sin embargo, solo la mutación de MafA en p.Ser64Phe ha sido asociada.

Conclusión: la insulinomatosis se caracteriza por la aparición sincrónica y metacrónica de insulinomas. Tiene un fenotipo histológico, clínico y genético diferente a los tumores neuroendocrinos pancreáticos; la mutación MEN-1 es negativa; puede ser esporádica o hereditaria; y MafA podría ser una mutación conductora.

Palabras clave: hipoglucemia, insulinoma, nesidioblastosis, insulinomatosis, tumor neuroendocrino.

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors represent 2-10 % of all tumors of the pancreas and approximately 7 % of all neuroendocrine tumors. They are classified as functioning or non-functioning depending on the presence or absence of clinical syndromes associated with hormonal hypersecretion. Insulinomas are the most frequent functioning pancreatic neuroendocrine tumors (45 % of cases), and the most frequent cause of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in adults. Furthermore, 10 % of pancreatic neuroendocrine tumors are associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). Insulinomatosis is a distinct clinical entity in which there are multiple insulinomas.

Objectives: Present the cases reported to the date of insulinomatosis and describe the genetic causes, clinical characteristics, treatment and prognosis of insulinomatosis.

Methods: A search about insulinomatosis and the factors that govern beta cells proliferation was conducted in the

databases of PubMed, Medline and Google Scholar until July 2020.

Results: 108 cases of patients with insulinomatosis have been reported to date, is recurrent and rarely malignant; multiple protooncogenes and tumor suppressors control locally and systemically the growth of beta cells; however, few have been studied in the tumoral landscape, and MafA mutation in p.Ser64Phe has been involved.

Conclusion: Insulinomatosis is characterized by the synchronous and metachronous occurrence of insulinomas; it has a histological, clinical and genetic phenotype different from other pancreatic neuroendocrine tumors. MEN-1 genetic testing is negative, can be sporadic or hereditary, and MafA could be a driver mutation.

Keywords: hypoglycemia, insulinoma, nesidioblastosis, insulinomatosis, pancreatic neuroendocrine.

Introducción

Desde hace 2 siglos (231 años) se ha estudiado la normalidad y anormalidad de las células β , incluyendo la hiperglucemia y la hipoglucemia asociada a neoplasias. Uno de los momentos más apasionantes de la historia de la medicina fue en 1922, cuando Banting y Best aislaron la insulina o *isletina* del extracto de páncreas de perro (1), y nueve meses después describieron los efectos adversos (hipoglucemia) de la dosis no estandarizada del extracto. Esta fue la primera vez que se pudo evidenciar los efectos de un exceso de insulina. Se observó nerviosismo, temblor, hambre, debilidad, sudoración, palidez/rubor, ansiedad, lipotimia, vértigo, diplopía y, en algunos casos, excitación, inestabilidad emocional, afasia sensorial y motora, disartria, delirio, desorientación, confusión, e inconsciencia; sin mencionar las convulsiones. Esta condición se aliviaba con la administración de carbohidratos y evitando el exceso de dosis (2).

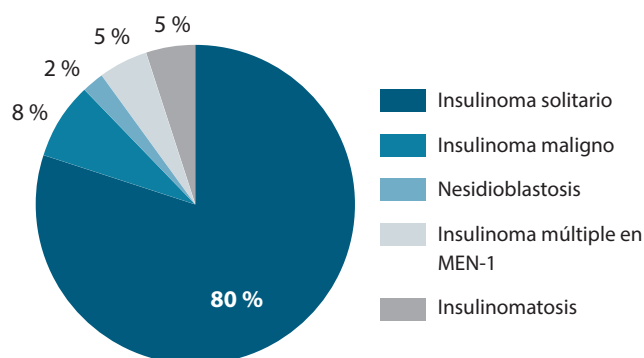
En 1923, Harris sugirió la existencia del hiperinsulinismo endógeno y en 1924 publicó 4 casos de hipoglucemia cuyos síntomas mejoraron con la alimentación (3). Adicionalmente, Parker y Finley reportaron 10 casos de hipoglucemias y manifestaciones nerviosas graves tratadas con glucosa oral (4).

Posteriormente, en 1933 Wolf y colaboradores describieron el caso de un niño de 10 años con historia de convulsiones e hipoglucemias extirpándole 3 tumores de islotes (5) y entre 1932 y 1934 se reconoció la existencia de otras causas de hipoglucemias como alteraciones adrenales, pituitarias, tiroideas, hepáticas, depleciones de las reservas de glucógeno, sarcopenias y distrofias (6-11).

La hipoglucemia hiperinsulinémica endógena tumoral constituye un espectro que va desde la nesidioblastosis, el insulinoma solitario esporádico, los insulinomas múltiples heredo-familiares y la insulinomatosis esporádica y familiar (**Figura 1**). Estas patologías se pueden presentar metacrónicas o sincró-

nicas; menos frecuente se presenta, la combinación de insulinoma y nesidioblastosis (12-14), y de prediabetes/diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insulinoma/insulinomatosis (15-18).

Figura 1. Espectro etiológico de la hipoglucemia hiperinsulinémica tumoral producida por las células β ; donde el insulinoma solitario corresponde al 80 %, insulinoma maligno al 8 %, insulinomas múltiples en MEN-1 5 %, insulinomatosis 5 % y nesidioblastosis 2 %. Las causas de hipoglucemia hiperinsulinémica tumoral basadas en las cohortes retrospectivas de Anlauf y colaboradores (19), Rothmund y colaboradores (20), Nikfarjam y colaboradores (21), Zhao y colaboradores (22), Crippa y colaboradores (23) y Akca y colaboradores (24).



Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) son raros; 2-10 % de tumores pancreáticos son neuroendocrinos y a su vez aproximadamente 7 % de todos los tumores neuroendocrinos (TNE) son pancreáticos (25) con una presentación usualmente en mujeres entre la sexta y séptima décadas de la vida (26). Se clasifican clínicamente en funcionales y no funcionales. Los primeros tienen síntomas por hipersecreción hormonal siendo los más comunes los insulinomas, gastrinomas, vipomas, glucagonomas y PPomas. Por otro lado, los TNEP no funcionales se asocian con progresión tumoral, y agregan una mayor morbilidad y mortalidad (27).

Los insulinomas son TNE que secretan insulina, por lo que causan hipoglucemia y son los TNEP más frecuentes (45 % de casos) (28-31). Alrededor del 10 % son múltiples, 10 % malignos y 16 % están asociados con neoplasias endocrinas múltiple tipo 1 (MEN-1). Los insulinomas que son múltiples o recurrentes, pero no están asociados a MEN-1 son denominados *insulinomatosis* (19).

El objetivo de esta revisión es ilustrar sobre la insulinomatosis, exponiendo los casos reportados, sus bases genéticas, el diagnóstico y el tratamiento.

Obtención de los datos

Se revisaron reportes y series de casos en PubMed, Medline y Google Scholar hasta el 30 de julio 2020, utilizando los términos *insulinomatosis*, *multicentric insulinoma*, *multiple insu-*

linomas, refractory insulinoma, hereditary insulinoma y family insulinoma para identificar insulinomas múltiples. Se incluyeron los artículos con posibles casos de insulinomatosis que cumplieran con la definición: múltiples insulinomas MEN-1 negativo o recurrencia de insulinoma siendo MEN-1 negativo. En caso de que no se encontrara el artículo completo, se utilizó la información del resumen debido a que la cantidad de publicaciones sobre el tema es limitada. Se excluyeron los casos que habían sido reescritos y se consideró únicamente el reporte con mayores datos. Además, se descartaron casos que no tuvieran clara la evaluación de otras neoplasias o heredabilidad y que no cumplieran con la definición de insulinomatosis.

El espectro de la hipoglucemia hiperinsulinémica tumoral

El insulinoma es el TNE más frecuente, con una incidencia de 3-10 casos por millón/año (32). El 90 % de los casos son unifocales y esporádicos (sin síndrome heredofamiliar) y el 10 % de casos corresponde a un síndrome heredofamiliar como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) o la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) (Figura 1) (19).

El MEN-1 se caracteriza por la presencia de hiperparatiroidismo primario, adenomas hipofisarios anteriores, TNEP y otras lesiones. Los TNEP más frecuentes en MEN-1 son gastrinomas e insulinomas. El insulinoma afecta al 10 % de los pacientes con MEN-1 (33). A diferencia de los insulinomas esporádicos, que típicamente se presentan como lesiones solitarias, benignas y encapsuladas, los insulinomas en MEN-1 se desarrollan más temprano, tienden a ser multifocales, pueden comprometer todo el páncreas (34, 35) y se pueden asociar con otros TNEP funcionales (36) y con nesidioblastosis (37). Otras patologías neoplásicas poco frecuentes que producen hipoglucemia hiperinsulinémica endógena son la nesidioblastosis no asociada con MEN-1 y la insulinomatosis (Figura 1). Los insulinomas múltiples que no están asociados con MEN-1/NF-1/Von Hippel-Lindau (VHL) se denominan *insulinomatosis* (19).

Historia de la insulinomatosis

Desde 1906 se han descrito tumores múltiples en islotes pancreáticos (38), pero solo hasta 1977 se describió el primer caso de insulinomas múltiples en una mujer de 28 años que consultó por hipoglucemia hiperinsulinémica en una familia con DM, cuestionando la patogénesis de los insulinomas y su asociación con DM. Se le realizó una pancreatectomía parcial con resección de un insulinoma de 0,5 x 0,5 cm; pocos meses después, la hipoglucemia hiperinsulinémica recurrió, resecándosele 3/4 partes del páncreas 2 años más tarde; la hipoglucemia persistió y se le prescribió diazóxido. El padre de esta paciente requirió enucleación de un insulinoma a los 38 años y, luego, una pancreatectomía parcial a los 51 años por recidiva; a los 58 años recurrió la hipoglucemia hiperinsulinémica y se prescribió diazóxido (39).

En 2009, Anlauf utilizó el término de *insulinomatosis* para describir y comparar 14 casos (4,98 %) de insulinomas múltiples en 281 sujetos con hipoglucemia hiperinsulinémica recolectados entre 1975 y 2006 sin cirugía bariátrica previa, diferenciando los insulinomas solitarios, los múltiples heredo-familiares y los no familiares en diferentes centros europeos; fueron microtumores o macrotumores múltiples que expresaban exclusivamente insulina, sin mutaciones MEN-1/NF1. 4/14 casos fueron hombres, 13/14 casos fueron benignos con baja actividad proliferativa, 6/14 casos tuvieron hipoglucemia recurrente (con una mediana de recurrencia de 8,4 años) y un caso tenía historia familiar de insulinomatosis (19).

En 2018, Iacovazzo y colaboradores caracterizaron genéticamente 2 familias caucásicas asociando la mutación MafA en p.Ser64Fe con el síndrome insulinomatosis/DM autosómico dominante. En la primera familia con 29 sujetos evaluados, 7 resultaron con insulinomatosis y 6/7 fueron mujeres; hubo 13 casos con hiperglucemia/DM, de los cuales 9/13 fueron hombres y 4 tenían cataratas o glaucoma congénito. En la segunda familia, reportada en 1977, con 7 sujetos evaluados, 3 tenían insulinomatosis y 2/3 eran mujeres; 4 hombres tenían DM, no hay presencia de cataratas o glaucoma. Adicionalmente, reportaron 9 casos de insulinomatosis esporádica, 1/9 fue un hombre (dos casos previamente reportados). La edad promedio al diagnóstico fue de $39,4 \pm 13,1$ años, el tamaño de los tumores fue de 0,4-1,1 cm y ninguno fue maligno (16).

Hasta la fecha, 108 casos cumplen criterios para insulinomatosis, con un rango de presentación entre 17 y 68 años, con mayor incidencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida; 1 de cada 5 casos son hombres, alrededor del 3 % son malignos y se han reportado en todas las razas (Tablas 1 y 2) (15, 16, 19-24, 39-51).

Comprendiendo la oncogénesis de la insulinomatosis

Las células β diferenciadas tienen la capacidad de secretar insulina en respuesta a la exposición a la glucosa, y los TNEP productores de insulina se caracterizan por el incremento en la masa y función de las células β . No se comprenden bien los mecanismos que regulan y controlan el crecimiento de las células β , pero algunos factores fisiológicos y múltiples genes locales y sistémicos están involucrados en su promoción y crecimiento (52-62).

Algunos casos de insulinomatosis se han asociado con alteraciones de MafA, un factor de transcripción con un diseño β -zip perteneciente a la familia de factores de transcripción MafA, que incluyen a MafB, Maf y NRL. La proteína MafA se une al elemento promotor de la insulina RIPE3b, del gen promotor de la insulina, a 340 pb corriente arriba del inicio, activando la expresión del gen de la insulina (63-66). La cooperación sinérgica de MafA con NeuroD y Pdx1 aumenta la síntesis y secreción de insulina. Además, MafA coordina con MafB la

Tabla 1. Series de casos o reportes de casos con posible diagnóstico de insulinomatosis

Autor	Año	Número de pacientes	Sexo	Edad (años)	Síntomas de hipoglucemia	Antecedente familiar de diabetes/ insulinoma	Diagnóstico inicial	MEN-1	Tratamiento inicial	Recurrencia	Tratamiento final
Tragl y Mayr (39)	1977	2	M	28	Alteración en el estado de consciencia y sudor	Sí	1 insulinoma (0,5 cm x 0,5 cm)	Negativo	Pancreatectomía parcial	Sí	Pancreatectomía y posteriormente diazóxido
			H	38	Síntomas de hipoglucemia no especificados	Sí	1 pequeño insulinoma	Negativo	Pancreatectomía parcial	Sí	Diazóxido y dieta
Rosman y colaboradores (41)	2007	1	H	34	Letargo, desmayo y desorientación	No	Nesidioblastosis	Negativo	Cirugía	Sí (insulinoma metastásico a hígado)	Ablación paliativa con radiofrecuencia de las lesiones hepáticas y egreso con dexametasona y verapamilo
Sheikh y colaboradores (42)	2007	1	H	32	ND	No	1 nódulo de 1 x 1,5 cm	Negativo	Cirugía	Sí	Cirugía
Ishigaki y colaboradores (43)	2009	1	M	34	Pérdida de consciencia	No	6 insulinomas	No clínica MEN-1	Cirugía	ND	ND
Menassa-Moussa (44)	2010	1	M	33	Convulsiones	No	1 insulinoma de 1 cm	Negativo	Cirugía	Sí	Diazóxido y octreotida por comorbilidades del paciente
Chen y colaboradores (45)	2011	1	M	47	Debilidad generalizada y sensación de hambre	No	Múltiples tumores pancreáticos micro y macro. El más grande de 1,7 cm	Negativo	Cirugía	Sí	Pancreatectomía subtotal (75 %)
Guoqing y colaboradores (46)	2012	1	M	43	Confusión y fatiga	No	2 insulinomas (0,2 y 0,4 cm)	Negativo	Cirugía	Sí	2 reintervenciones quirúrgicas
Babic y colaboradores (47)	2016	1	M	66	Confusión, mareo, alteración del estado de consciencia y del habla	No	Múltiples insulinomas. El más grande de 4 mm	Negativo	Cirugía	No	ND
Snaith y Chipps (48)	2017	1	M	40	ND	No	Insulinoma benigno	Negativo	Cirugía	Sí	Pancreatectomía total + diazóxido y everolimus (no tolerados)

Tabla 1. Series de casos o reportes de casos con posible diagnóstico de insulinomatosis (continuación)

Autor	Año	Número de pacientes	Sexo	Edad (años)	Síntomas de hipoglucemia	Antecedente familiar de diabetes/insulinoma	Diagnóstico inicial	MEN-1	Tratamiento inicial	Recurrencia	Tratamiento final
Iacovazzo y colaboradores (16)	2018	19 (4 casos reportados previamente)	H	25	ND	Sí (mutación MafA identificada)	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	Sí	Enucleación, diazóxido + verapamilo
			M	ND	ND	Sí (mutación MafA identificada)	Insulinoma (no hay especificaciones disponibles)	Negativo	ND	ND	ND
			M	48	ND	Sí (mutación MafA identificada)	Insulinoma (no hay especificaciones disponibles)	Negativo	octreotida + verapamilo + dexametasona	ND	ND
			M	44	ND	Sí (mutación MafA identificada)	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	Sí	Octreotida + diazóxido
			M	53	ND	Sí (mutación MafA identificada)	Insulinoma (no hay especificaciones disponibles)	Negativo	Verapamilo	ND	ND
			M	46	ND	Sí (mutación MafA identificada)	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	Sí	Pancreatectomía parcial, luego pancreatectomía total
			M	18	ND	Sí (mutación MafA identificada)	Insulinoma (no hay especificaciones disponibles)	Negativo	Cirugía + octreotida	Sí	verapamilo + dexametasona
			M	38	ND	Sí (mutación MafA identificada)	Insulinoma (no hay especificaciones disponibles)	Negativo	Cirugía	Sí	Pancreatectomía parcial + diazóxido
			M	28	ND	Sí (mutación MafA identificada)	Insulinoma (no hay especificaciones disponibles)	Negativo	Cirugía	Sí	Pancreatectomía parcial x 2, diazóxido, pancreatectomía total
			M	55	ND	Sí (mutación MafA identificada)	Insulinoma (no hay especificaciones disponibles)	Negativo	Diazóxido	ND	ND
			M	17	ND	No	pT1m N0 M0 p	Negativo	Cirugía	Sí	Enucleación, diazóxido + dexametasona, Whipple

Tabla 1. Series de casos o reportes de casos con posible diagnóstico de insulinomatosis (continuación)

Autor	Año	Número de pacientes	Sexo	Edad (años)	Síntomas de hipoglucemia	Antecedente familiar de diabetes/ insulinoma	Diagnóstico inicial	MEN-1	Tratamiento inicial	Recurrencia	Tratamiento final
			M	48	ND	No	pT1m N0 M0	Negativo	Diazóxido + prednisona	Sí	Pancrectomía parcial, diazóxido, octreotida
			M	64	ND	No	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	Sí	Pancreatectomía parcial
			M	47	ND	No	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	No	ND
			M	51	ND	No	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	No	ND
			H	55	ND	No	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	ND	ND
			M	28	ND	No	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	No	ND
			M	37	ND	No	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	ND	ND
			M	20	ND	No	pT1m N0 M0	Negativo	Cirugía	ND	ND
Akca y colaboradores (24)	2018	15	2 H 13 M	46**	ND	ND	Múltiples micro y macroadenomas	ND	Cirugía	Sí (6/15)	ND
Akiko y colaboradores (49)	2018	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Shigeru y colaboradores (50)	2018	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Alencar y colaboradores (51)	2019	1	M	52	ND	No	Múltiples insulinomas	ND	Cirugía	Sí	Pancreatectomía distal
González-Devia y colaboradores (15)	2019	1	M	57	Síntomas neuroglucopénicos	Sí	Múltiples insulinomas	Negativo	Cirugía	Sí	Pancreatectomía total y diazóxido

**Edad promedio.
ND = no disponible; M = mujer; H = hombre.

Tabla 2. Diagnósticos posteriores a la intervención quirúrgica en series de casos con pacientes con posible diagnóstico de insulinomatosis

Autor	Número de pacientes	Edad promedio	Sexo	Número de pacientes MEN-1 positivo	Número de pacientes con nesidoblastosis	Número de pacientes con insulino-ma maligno	Número de pacientes con insulino-ma solitario	Número de pacientes con NF-1	Número de pacientes con múltiples insulino-mas	Número de pacientes con recurrencias de insulino-mas	Posibles casos de insulino-matosis	Antecedentes familiares de diabetes/ insulino-ma
Rothmund y colaboradores (20)	396	ND	ND	13	30	84	240	0	- 29 MEN-1 positivos - 13 MEN-1 negativos	27 (6,4 %)	13	ND
Hellman y colaboradores (40)	65	48,4	45 H 20 M	6	3	7	47 (2 casos MEN-1 positivos)	0	- 2 MEN-1 positivos - 6 MEN-1 negativos	2 casos con insulino-ma previo y 2 reintervenciones	6	ND
Nikfarjam y colaboradores (21)	61	53	26 H 35 M	3	0	5	56 (4 MEN-1 positivos)	0	- 3 MEN-1 positivos - 2 MEN-1 negativos	- 1 MEN positivo - 1 MEN negativo	3	ND
Anlauf y colaboradores/ 2009 (19)	281	ND	ND	14	0	0	253	1	- 13 MEN 1 positivo - 14 MEN 1 negativos	- 4 de los 13 MEN1 positivo - 6 de los 14 MEN 1 negativos	14	Un caso (Familiar con adenomatosis familiar de células Beta)
Zhao y colaboradores (22)	292	41,7 ± 14,6	123 H 169 M	17	0	13	247	0	- 17 MEN-1 positivos - 15 MEN-1 negativos	NA	15	ND
Crippa y colaboradores (23)	198	48	82 H 116 M	11	0	7	129	0	- 9 MEN positivos - 7 MEN negativos	- 2 MEN positivos - 4 MEN negativos	11	ND

ND = no disponible; M = mujer; H = hombre.

generación y diferenciación de las células β (67). MafA regula el balance de glucosa y energía en diferentes tejidos como el adiposo, del páncreas y muscular; se asocia con la secreción de insulina estimulada por glucosa, sirviendo como un barómetro de la secreción de insulina; y su deficiencia conduce a DM y nefropatía diabética en ratones (68), por lo que desempeña un papel esencial en la producción y mantenimiento de las células β maduras (69-71).

La sobreexpresión de MafA estimula la expresión de Pdx1, MafA, Nkx2.2, Nkx6.1, Ngn3, Isl1 e insulina (72). Las mutaciones halladas en MafA en insulinomatosis o DM son a nivel de p.Ser64Fe, lo que genera una fosforilación en el dominio N-terminal transactivador; esto conlleva un aumento de la actividad MafA endógena, que incrementa la estabilidad y actividad en las células β (16).

Los niveles más altos de proteína y de actividad incrementada del p.Ser64Fe mutado inducen a la expresión de genes involucrados en la regulación del ciclo celular, como el CCND2, un blanco de MafA y regulador clave de la proliferación de las células β , que causa la transformación y aparición de insulinomatosis. La mutación p.Ser64Fe altera la regulación estricta de la estabilidad de MafA en respuesta a los cambios en la concentración de glucosa; esto afecta la secreción de insulina estimulada por la glucosa y explica la generación de DM. Sin embargo, no se conocen completamente los mecanismos que permiten que la misma mutación genética conduzca a DM o insulinomatosis (16).

Algunos pacientes desarrollan primero DM2 y luego insulinomatosis. No obstante, muchas veces las 2 patologías son mutuamente excluyentes, y los factores individuales determinan si se presenta una patología u otra. Por su parte, se ha visto que la DM2 se desarrolla más en hombres, e insulinomatosis más en mujeres (16).

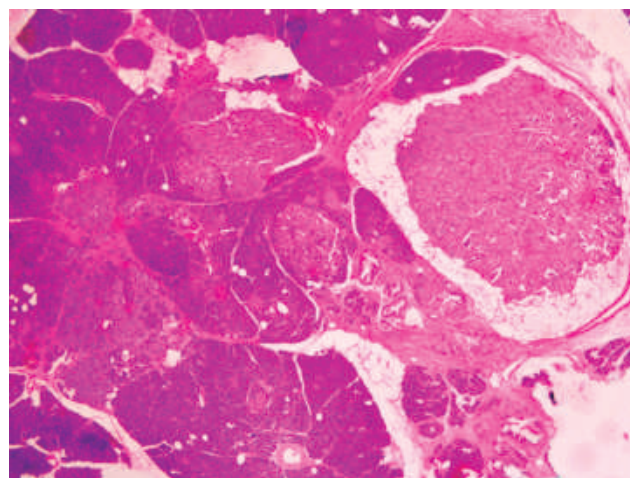
Criterios diagnósticos para insulinomatosis

Se definió el *síndrome insulinomatosis/DM* como el trastorno autosómico dominante caracterizado por hipoglucemia hiperinsulinémica, insulinomas multicéntricos, DM2 o intolerancia a la glucosa; algunos pacientes pueden presentar historia personal o familiar de cataratas o glaucoma congénito (16, 73). Se requiere la documentación de la hipoglucemia hiperinsulinémica, la presencia sincrónica de micro o macrotumores de células β o la recurrencia de la hipoglucemia hiperinsulinémica con una lesión nueva de células β en caso de historia de un insulinoma previo. También se debe evaluar la presencia personal o familiar de hiperglucemia/DM2, cataratas/glaucoma congénito (15, 16, 19-24, 39-51).

A nivel histológico (Figura 2), la tinción de inmunohistoquímica es positiva para insulina, cromogranina A y sinaptofisina; debe ser negativa para glucagón (66) y otras hormonas. Se deben excluir: neoplasias endocrinas familiares (MEN-1, neoplasia endocrina múltiple tipo 4 [MEN-4], VHL,

NF-1, esclerosis tuberosa, entre otras), otros síndromes heredofamiliares y otras neoplasias neuroendocrinas extrapancreáticas; y debe documentarse la secuenciación del gen MEN-1 negativa y secuenciar el gen MafA para definir la heredabilidad. Por otra parte, es indispensable hacer seguimiento a los pacientes a quienes se les diagnostica insulinomas solitarios esporádicos, ya que alrededor del 5 % de insulinomas solitarios esporádicos pueden presentar una nueva hipoglucemia hiperinsulinémica en el transcurso de semanas a 2 décadas y se podría diagnosticar insulinomatosis (Figura 1) (15, 16, 19-24, 39-51).

Figura 2. Histología de la insulinomatosis. Tinción de hematoxilina y eosina, 10 x, apreciándose microtumores y macrotumores bien diferenciados en el páncreas (15).



Manejo y pronóstico de la insulinomatosis

La base terapéutica de la insulinomatosis es la cirugía con intención de controlar los síntomas de la hipoglucemia hiperinsulinémica. A la fecha, no se puede considerar la curación por la naturaleza recurrente de la condición y un potencial maligno bajo. La cirugía puede ser enucleación, pancreatectomía parcial, pancreatectomía subtotal o pancreatectomía total con seguimiento periódico tanto de los síntomas como de imágenes. En casos irresecables, se puede considerar el manejo local o sistémico. A nivel local, se encuentra la radiofrecuencia del lecho pancreático o de las metástasis hepáticas; a nivel sistémico, se encuentran el diazóxido, los corticoides, los análogos de somatostatina, el verapamilo y el everolimus (15, 16, 19-24, 39-51).

Conclusión

La insulinomatosis es una enfermedad muy rara caracterizada por la presencia de insulinomas múltiples sincrónicos o metacrónicos, sin otros TNEP; con una alta tasa de recurrencia en el páncreas residual, que puede requerir pancreatectomía total; ocasionalmente producen metástasis; no se asocia con

síndromes heredofamiliares clásicos como MEN-1, VHL, MEN-4, NF1 o esclerosis tuberosa; no hay un antecedente de cirugía bariátrica; puede ser heredofamiliar o esporádica; y es más frecuente en mujeres adultas. La mutación MafA puede ser un conductor. El seguimiento a largo plazo de los insulinomas solitarios esporádicos puede detectar más casos de insulinomatosis. Se recomienda la evaluación genética y el seguimiento a largo plazo a los insulinomas múltiples o recidivantes.

Fuente de financiamiento

No aplicable.

Todos los autores confirman que han trabajado en la atención de pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas, que participaron en la concepción o diseño del trabajo; o la adquisición, análisis o interpretación de datos para el trabajo y

la redacción del trabajo o su revisión crítica para el contenido intelectual importante. Todos participaron en la aprobación final de la versión que se publicó y están de acuerdo con ser responsables de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión o la integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Olimpo Mendivil.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés en esta publicación.

Referencias

- Banting FG, Best CH. The internal secretion of pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7(5):251-66.
- Whipple AO, Frautz VK. Adenomas of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg.* 1935;101(6):1299-335.
- Harris S. Hyperinsulinism and dysinsulinism. *JAMA.* 1924;83(10):729-733.
- Parker JT, Finley CS. Some results obtained by the treatment of nervous phenomena with glucose. *Proc Soc Exper Biol Med.* 1924;21(8):517-9.
- Wolf A, Hare CC, and Riggs HW. Neurological Manifestations in Two Patients with Spontaneous Hypoglycemia; with Necropsy Report of a Case of Pancreatic Island Adenoma. *Bull Neurol Inst.* 1933;3:232.
- Harris S. Hyperinsulinism, a Definite Disease Entity. *JAMA.* 1933;101(25):1958-65.
- Harris S. Epilepsy and Narcolepsy Associated with Hyperinsulinism. *JAMA.* 1933;100(5):321-328.
- Harris S. The Diagnosis of Surgical Hyperinsulinism. *Southern Surgeon.* 1934;3:199.
- Harris S. Nomenclature of the Disorders of Insulin Secretion; Diabetes Mellitus, Hyperinsulinism and Dysinsulinism. *Ann Int Med.* 1934;7:1084-100.
- Wilder RM. Hyperinsulinism (Colver Lecture). *Internat Clin.* 1933;2:1-18.
- Wauchope GM. Critical Review. Hypoglycemia. *Qt J Med.* 1933;2:117.
- Restrepo K, Garavito G, Rojas L, et al. Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma: Reporte de caso. *Rev Colomb Cancerol.* 2009;13(1):49-60.
- Leong AS, Slavotinek AH, Higgins BA. Nesidioblastosis, islet cell hyperplasia, and adenomatosis in a case of metastasizing insulinoma: contribution to the genesis of the islets of Langerhans. *Diabetes Care.* 1980;3(4):537-42.
- Bettini V, Martini C, Ferrata M, et al. Hypoglycemic Syndrome Recurrence after Surgical Removal of a Pancreatic Neuroendocrine Adenoma. Abstract #958. 11th Annual ENETS Conference; 2014.
- González-Devia D, Gómez-Escobar G, López-Panqueva R, et al. Recurrent Hypoglycemia Related By Sporadic Malignant Insulinomatosis: Case Report. Abstract # 009, 16th Annual ENETS Conference 2019 [Internet]. *Enets.org.* 2020 [citado el 14 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.enets.org/16th_annual_enets_conference.html
- Iacovazzo D, Flanagan SE, Walker E, et al. MAFA missense mutation causes familial insulinomatosis and diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2018;115(5):1027-32.
- Schmitt J, Boullu-Sanchis S, Moreau F, et al. Association of malignant insulinoma and type 2 diabetes mellitus: a case report. *Ann Endocrinol.* 2008;69(1):69-72.
- Sakurai A, Aizawa T, Katakura M, et al. Insulinoma in a patient with Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Endocrine Journal.* 1997;44(4):473-7.
- Anlauf M, Bauersfeld J, Raffel A, Koch CA, Henopp T, Alkatout I, et al. Insulinomatosis: multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):339-46.
- Rothmund M, Angelini L, Brunt LM, et al. Surgery for benign insulinoma: an international review. *World J Surg.* 1990;14(3):393-8.
- Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg.* 2008;247(1):165-72.
- Zhao YP, Zhan HX, Cong L, Zhang TP, Liao Q, Dai MH, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula in patients with insulinomas: analysis of 292 consecutive cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11(1):102-106.
- Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, Partelli S, Balzano G, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg.* 2012;147(3):261-6.
- Akca A, Wirowski D, Starke AAR, Goretzki PE. Follow-Up in Adult Patients with Pancreatogenic Hypoglycemia Caused by Sporadic Micro- or Macro-Insulinomatosis: 16 Years of Experience in One Center. *J Diabetes Treat.* 2018;JDBT-144.
- Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):1-18, vii.
- Mckenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *2014;3(4):258-75.*
- Guzmán YF, López RP, Vera A, et al. Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. *Rev Colomb Cir.* 2018;33(1):79-99.
- Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res.* 2010;153:235-52.
- Guettier JM, Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(2):217-27.
- De Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-8.
- Vinik A, Perry RR, Casellini C, Hughes MS, Feliberti E. Pathophysiology and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): new developments. *InEndotext [Internet]* 2018 Jun 12. MDText. com, Inc.
- Dadan J, Wojskowitz P, Wojskowitz A. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Wiad Lek.* 2008;61(1-3):43-7.
- Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin North Am.* 2008;88(4):863-95.
- Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, et al. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery.* 1991;110:998-1005.
- O'Riordain DS, Brien T, van Heerden JA, et al. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg.* 1994;18:488-94.
- Wills B, López R, González-Devia, et al. Papel de la ultrasonografía intraoperatoria en sujetos con tumores neuroendocrinos de páncreas con sospecha de NEM 1. *Rev. Colomb. Radiol.* 2014;25(4):4090-5.
- Le Bodic MF, Heymann MF, Lecomte M, et al. Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia, type I. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(11):1378-84.

38. Herxheimer, G. Ueber Pankreascirrhose (bei Diabetes). Arch f path Anat u Phys. 1906;183:228.
39. Tragl KH, Mayr WR. Familial islet-cell adenomatosis. Lancet. 1977;2:426-8.
40. Hellman P, Goretzki P, Simon D, Dotzenrath C, Röher HD. Therapeutic experience of 65 cases with organic hyperinsulinism. Langenbecks Arch Surg. 2000;385(5):329-36.
41. Rosman J, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A. Metastatic insulinoma in an adult patient with underlying nesidioblastosis. J Endocrinol Invest. 2007;30(6):521-4.
42. Sheikh A, Zuberi L, Haque N. Rare among the rarities--recurrent insulinoma. J Coll Physicians Surg Pak. 2007;17(6):364-6.
43. Ishigaki S, Yoshihara A, Ohwada R, Hizuka N, Hatori T, Furukawa T, et al. Insulinoma with six islet cell tumors associated with severe hypoglycemia. Intern Med. 2009;48(12):1041-6.
44. Menassa-Moussa L, Halaby G, Braidy C. Multiple pancreatic insulinomas: multislice CT. Abdom Imaging. 2010;35(6):690-3.
45. Chen PY, Wu TJ, Ou HY, et al. Applying intraoperative insulin level monitoring for tumor removal in a patient with recurrent pancreatic multiple insulinomas. J Formos Med Assoc. 2011;110(6):410-4.
46. Guoqing Y, Dou-Jingtao D, Li Z, Yiming MA. Special Form of Pancreatic Hyperinsulinemic Hypoglycemia -Insulinomatosis: A Case Report. Endocrine Reviews. 2014;35(3): SUN-0288.
47. Babic B, Keutgen X, Nockel P, Miettinen M, Millo C, Herscovitch P, et al. Insulinoma Due to Multiple Pancreatic Microadenoma Localized by Multimodal Imaging. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(10):3559-63.
48. Snaith J y Chippes D. Will this ever end? Recurrent hypoglycaemia due to insulinomatosis. Poster Presentation #271. The Joint Annual Scientific Meetings of the Endocrine Society of Australia and the Society for Reproductive Biology 2017. Clin Endocrinol. 2018;89:86.
49. Akiko K, Tomoko N, Nobuyuki O, Ja-Mun C. Insulinomatosis: A case report [Internet]. Jglobal.jst.go.jp. 2020 [citado el 20 de agosto de 2020]. Disponible en: https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?GLOBAL_ID=201802250401216649
50. Kawabata S, Minamiguchi S, Kataoka TR, Umakoshi H, Haga H, Mori-yoshi K. Insulinomatosis. Two cases of pancreatic insulinomatosis [Internet]. Sasappa.co.jp. 2020 [citado el 20 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.sasappa.co.jp/online/abstract/jjdp/1/035/html/0910350207.html>
51. Alencar N, Nunes M, Segatelli V, Castanheira T, Seraphim C, Pereira M. Insulinomatosis: A Rare Cause of Recurrent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. Presentation Number SUN-320 Journal of the Endocrine Society. 2019;3(suppl 1):SU-320.
52. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. Endocrinology. 1992;130:1459-66.
53. Rieck S, White P, Schug J, et al. he transcriptional response of the islet to pregnancy in mice. Mol Endocrinol. 2009;23:1702-12.
54. Alonso LC, Yokoe T, Zhang P, et al. Glucose infusion in mice: a new model to induce beta-cell replication. Diabetes. 2007;56(7):1792-801.
55. Cano DA, Rulifson IC, Heiser PW, et al. Regulated β -cell regeneration in the adult mouse pancreas. Diabetes. 2008;57(4):958-66.
56. Brüning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, et al. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. Cell. 1997;88(4):561-72.
57. Terauchi, Y, Takamoto I, Kubota N, et al. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. J Clin Invest. 2007;117:246-57.
58. Porat S, Weinberg-Corem N, Tornovsky-Babaey S, et al. Control of pancreatic β cell regeneration by glucose metabolism. Cell metabolism. 2011;13(4):440-9.
59. Bernard C, Thibault C, Berthault MF, et al. Pancreatic beta-cell regeneration after 48-h glucose infusion in mildly diabetic rats is not correlated with functional improvement. Diabetes. 1998;47(7):1058-65.
60. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell metabolism. 2006;3(3):153-65.
61. Flier SN, Kulkarni RN, Kahn CR. Evidence for a circulating islet cell growth factor in insulin-resistant states. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(13):7475-80.
62. Yuchi Y, Cai Y, Legein B, De Groef S, Leuckx G, Coppens V, et al. Estrogen Receptor α Regulates β -Cell Formation During Pancreas Development and Following Injury. Diabetes. 2015;64(9):3218-28.
63. Diana ZY, Tai MH, Linning KD, et al. MafA expression and insulin promoter activity are induced by nicotinamide and related compounds in INS-1 pancreatic beta-cells. Diabetes. 2006;55(3):742-50.
64. Ye DZ, Tai MH, Linning KD, et al. MafA expression and insulin promoter activity are induced by nicotinamide and related compounds in INS-1 pancreatic beta-cells. Diabetes. 2006;55(3):742-50.
65. Matsuoka TA, Kaneto H, Miyatsuka T, et al. Regulation of MafA expression in pancreatic betacells in db/db mice with diabetes. Diabetes. 2010;59(7):1709-20.
66. Zhang C, Moriguchi T, Kajihara M, et al. MafA is a key regulator of glucose-stimulated insulin secretion. Mol Cell Biol. 2005;25(12):4969-76.
67. Kaneto H, Matsuoka TA, Katakami N, Matsuhisa M. Combination of MafA, PDX-1 and NeuroD is a useful tool to efficiently induce insulin-producing surrogate beta-cells. Curr Med Chem. 2009;16(24):3144-51.
68. Tsuchiya M, Tsuchiya K, Yasuda K, et al. MafA is a key molecule in glucose and energy balance in the central nervous system and peripheral organs. Int J Biomed Sci. 2011;7(1):19-26.
69. Nishimura W, Takahashi S, Yasuda K. MafA is critical for maintenance of the mature beta cell phenotype in mice. Diabetologia. 2015;58(3):566-74.
70. Tsuchiya M, Misaka R, Nitta K, Tsuchiya K. Transcriptional factors, MafA and their biological roles. World J Diabetes. 2015;6(1):175-83.
71. Chiou SH, Chen SJ, Chang YL, et al. MafA promotes the reprogramming of placenta-derived multipotent stem cells into pancreatic islets-like and insulin+ cells. J Cel Mol Med. 2011;15(3):612-24.
72. Dayer D, Tabandeh MR, Moghimipour E, et al. MafA Overexpression: A New Efficient Protocol for In Vitro Differentiation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells into Functional Insulin-Producing Cells. Cell J. 2019;21(2):169-78.
73. Islet cell adenomatosis (Concept ID: C1578917) - MedGen - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [citado el 20 de agosto de 2020]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/C1578917>

BOMBA DE INSULINA MINIMED™ 670G

CON TECNOLOGÍA SMARTGUARD™

MÁS TIEMPO EN RANGO

Al automatizar la entrega de insulina, el sistema MiniMed™ 670G con tecnología SmartGuard, ayuda a incrementar el tiempo en rango del paciente.^{1,2}

MEJOR CONTROL

¿Cómo sería su día a día si los valores de glucosa de sus pacientes se mantuvieran **entre 70 y 180mg / dL de día y de noche, automáticamente?***

¡Ahora es posible!

UN MEJOR CONTROL DE LA GLUCOSA, AUTOMATIZADO

Ajusta automáticamente la infusión de insulina basal según las lecturas de monitorización continua de glucosa (MCG), adaptándose a las necesidades únicas de insulina de cada paciente.*

RESULTADOS CLÍNICOS^{1,2}

- Reducción en HbA1c **de 7,4 a 6,9**
- Incremento en TIR de **66,7% a 72,2%**
- **Cero casos de hipoglucemia grave****

**en la fase de estudio

CARELINK SYSTEM

Gestione y realice un seguimiento del tratamiento con bomba de insulina de sus pacientes, a través del software en línea que genera informes completos e intuitivos.



REFERENCIAS:

1. Bergenstal R, Garg S, Wenzimer S, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. JAMA. 2016;316(13):1407-1408. 2. Garg SK et al. Diabetes Technol Ther. 2017 Mar; 19 (3): 155-163. Data On File. Medtronic Diabetes, Northridge, CA. *Se requiere cierta interacción del usuario. **En la fase de estudio © 2020 Medtronic. Todos los derechos reservados. Medtronic, el logotipo de Medtronic y Further Together son marcas comerciales de Medtronic. Todas las demás marcas son marcas comerciales de una empresa de Medtronic. Permiso de Comercialización INVIMA 2019EBC-0020446

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal

Analysis of the population status of iodine in Colombia and the need to modify the levels of universal iodization of salt

Vargas Uricoechea H,¹ Murillo Palacios J,² Ramírez Bejarano LE²

¹MD; MSc; PhD. Director del grupo de estudio de enfermedades metabólicas y profesor asociado del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

²MD; Especialista en medicina interna; grupo de estudio de enfermedades metabólicas, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Autor de correspondencia: Hernando Vargas Uricoechea

Correo electrónico: hernandovargasuricoechea@gmail.com

Fecha de recepción: 15/10/2019

Fecha de aceptación: 16/12/2019

Resumen

La deficiencia y el exceso de yodo tienen graves consecuencias para la salud humana y se han asociado con la presencia de bocio, hipotiroidismo, hipertiroidismo, cáncer de tiroides, nódulos y autoinmunidad tiroideos, así como un pobre desarrollo mental e intelectual. Los programas de yodación universal de la sal se han considerado como una de las intervenciones más rentables para la prevención de los trastornos asociados con la deficiencia de yodo; sin embargo, estos esfuerzos también han llevado a un uso excesivo de yodo en ciertas áreas geográficas, de acuerdo con el uso excesivo de sal. Como tal, la cantidad de yodo derivada del uso de la sal excede los límites que se establecen para lograr un equilibrio entre su consumo y los beneficios para la salud, lo cual conduce a efectos indeseables para la salud. En Colombia, se cumplen totalmente las recomendaciones y normas para la producción y comercialización de la sal yodada. Sin embargo, existe un notable exceso de yodo entre la población, lo cual, al menos hipotéticamente, representa un mayor riesgo para el desarrollo de trastornos funcionales y estructurales de la glándula tiroides. Esta revisión

analiza los programas universales de yodación de la sal, particularmente, su impacto en la tiroides, y se centra en datos de salud pública de Colombia, en respuesta a la implementación de dicha estrategia.

Palabras clave: yodo, tiroides, bocio, autoinmunidad, yodo en orina.

Abstract

Iodine deficiency and iodine excess have severe consequences on human health, and have been associated with the presence of goiter, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid cancer, thyroid nodules and thyroid autoimmunity, as well as poor mental and intellectual development. Universal salt iodization programs have been considered one of the most cost-effective interventions for the prevention of iodine deficiency-associated disorders, as evidenced over time since the implementation of such programs. However, these efforts have also led to an excessive use of iodine in certain geographical regions, according to the overuse of salt. As such, the amount of iodine derived from the use of salt exceeds the established limits that are set to strike a balance between salt consumption and health benefits, thereby leading to undesirable health effects. In Colombia, the recommendations and standards for the production and commercialization of iodized salt are fully complied with. Nevertheless, there is a remarkable rate of iodine excess among the country's population, which, at least hypothetically, represents a higher risk for developing functional and structural disorders of the thyroid gland. This review analyzes universal salt iodization programs, particularly, their impact on the thyroid and with focus on public health data from Colombia in response to the implementation of this strategy.

Keywords: iodine, thyroid, goiter, autoimmunity, urinary iodine.

Introducción

El impacto clínico asociado con la deficiencia o el exceso en la ingesta de yodo es uno de los mayores problemas en salud pública del mundo; los desórdenes por deficiencia de yodo (DDY) han sido los más estudiados y los que mayor esfuerzo han suscitado por parte de los diferentes organismos regulatorios internacionales (1, 2). La deficiencia de yodo es un fenómeno que ha acompañado a la humanidad a lo largo de la historia, al igual que sus consecuencias como hipotiroidismo, incremento en la mortalidad perinatal, retardo mental, bocio, entre otras. A pesar de los esfuerzos realizados en las últimas décadas con el objetivo de eliminar los DDY, aún persiste un número aproximado de 2 mil millones de personas distribuidas en todo el mundo con alto riesgo de padecerlos. En aquellas áreas geográficas con deficiencia de yodo, los programas de yodación universal de la sal (YUS) son la mejor estrategia desde el punto de vista costo-efectivo para el control de dichos desórdenes (3, 4).

La sal es un ingrediente que se consume de manera universal y en cantidades relativamente constantes a lo largo del año, lo cual explica las razones por las que se justifica utilizarla como vehículo para el suministro de yodo. Adicionalmente, el proceso de yodación de la sal es sencillo y de bajo costo; por ello, un número considerable de países han determinado el carácter obligatorio de la YUS como estrategia para la eliminación de los DDY. No obstante; los indicadores utilizados para monitorizarlos no se llevan a cabo de forma sistemática y actualmente se ha encontrado que la distribución mundial de los trastornos asociados con la ingesta de yodo ha cambiado, con un aumento importante de áreas geográficas con alta prevalencia de ingesta de yodo catalogada como *más que adecuada* o *excesiva* (5, 6).

Asimismo, el exceso en la ingesta se ha relacionado con autoinmunidad tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo autoinmune), bocio, enfermedad nodular tiroidea, entre otros (Tabla 1). En 2017, Colombia se estableció como uno de los 11 países identificados con *ingesta excesiva de yodo*. Este cambio en la distribución de los trastornos asociados con la ingesta de yodo (en aquellas áreas con antecedentes de deficiencia y que actualmente se comportan como áreas con exceso de yodo) permite predecir que la frecuencia de otras patologías tiroideas asociadas puede incrementarse (7, 8).

A pesar de lo anterior, se considera que el beneficio sobre la salud que proveen los programas de YUS sobrepasa el riesgo de disfunción tiroidea que puede originar dicha intervención. Los criterios para la evaluación de la nutrición de yodo en la población se muestran en la Tabla 2.

Ingesta de yodo y sus efectos en la tiroides

El mecanismo por el cual el exceso de yodo origina disfunción tiroidea no está bien establecido; sin embargo, induce la producción de citocinas y quimiocinas, las cuales pueden reclutar células inmunocompetentes a la tiroides, y junto al procesamiento del exceso de yodo a nivel intratiroideo origina un incremento del estrés oxidativo, aumentando la oxidación lipídica y el daño tisular; también la incorporación del yodo a la tiroglobulina (Tg) la vuelve más antigénica, lo que genera un mayor riesgo de autoinmunidad tiroidea (9, 10).

La tiroides tiene una adaptación intrínseca al exceso de yodo llamada *efecto agudo* de Wolff-Chaikoff, que puede explicarse por la generación de sustancias inhibitoras (yodo-lactonas, yodoaldehídos y yodolípidos), que actúan sobre la actividad de la peroxidasa tiroidea (TPO), con una posterior disminución en la actividad de las desyodinasas intratiroideas,

Tabla 1. Consecuencias sobre la salud poblacional de la deficiencia o del exceso de yodo

Déficit en la ingesta de yodo	Exceso en la ingesta de yodo
Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Bocio, hipotiroidismo y enfermedad nodular tiroidea	Incremento en el riesgo de autoinmunidad tiroidea
Incremento en el riesgo de cáncer de tiroides	Hipertiroidismo inducido por yodo (efecto de Jod-Basedow)
Incremento en la susceptibilidad de la tiroides a la radiación nuclear	Hipotiroidismo inducido por yodo (efecto de Wolff-Chaikoff)
Incremento en la tasa de abortos, mortalidad fetal, perinatal e infantil	Bocio
Cretinismo endémico, retardo del crecimiento, disminución de la capacidad intelectual y laboral	Probable incremento en la mortalidad de origen cardiovascular

Tabla 2. Criterios de evaluación nutricional de yodo poblacional, según la mediana o rango de la yoduria

	Ingesta de yodo	Aporte nutricional de yodo
Niños en edad escolar		
<20 µg/L	Insuficiente	Deficiencia grave de yodo
20-49 µg/L	Insuficiente	Deficiencia moderada de yodo
50-99 µg/L	Insuficiente	Deficiencia leve de yodo
100-299 µg/L	Adecuada	Nutrición adecuada de yodo
≥300 µg/L	Excesiva	Ingesta excesiva de yodo (riesgo de consecuencias perjudiciales para la salud [hipertiroidismo, enfermedad autoinmune tiroidea])
Mujeres embarazadas		
<150 µg/L	Insuficiente	-
150-249 µg/L	Adecuada	-
250-499 µg/L	Más que adecuada (superior a las necesidades)	-
≥500 µg/L	Excesiva*	-
Mujeres lactando**		
<100 µg/L	Insuficiente	-
≥100 µg/L	Adecuada	-
Niños <2 años		
<100 µg/L	Insuficiente	-
≥100 µg/L	Adecuada	-

*El término *excesiva* significa que excede a la cantidad requerida para prevenir y controlar el déficit de yodo. **En mujeres lactando, los números para la mediana de la yoduria son más bajos que los requerimientos de yodo, debido a la excreción de yodo por la leche materna.

lo que reduce la síntesis de hormonas tiroideas (11, 12). En la mayoría de los individuos sometidos a un exceso de yodo de rápida instauración, este efecto es transitorio y se recupera después de generarse otro fenómeno denominado *escape o adaptación* al efecto agudo de Wolff-Chaikoff, el cual se asocia con la disminución en la expresión del importador sodio/yodo (SNI), el cual es el mediador del transporte activo de yodo desde la circulación hacia la célula tiroidea. La disminución en la

expresión del SNI ocurre alrededor de las 24 horas posteriores al exceso agudo de yodo, causando la disminución en la concentración del yodo intratiroideo y en los niveles de sustancias yodinadas; de este modo, se inhibe la síntesis de hormonas tiroideas e induce posteriormente el reinicio de su producción en condiciones normales (13, 14).

En individuos vulnerables, como aquellos con anticuerpos tiroideos, antecedente de tiroiditis, uso de yodo radioactivo o medicamentos como amiodarona, interferón α , litio, puede fallar el fenómeno de *escape* al efecto agudo de Wolff-Chaikoff y tienen un incremento en el riesgo de hipotiroidismo permanente. De igual manera, en pacientes susceptibles como los que tienen bocio nodular no tóxico, enfermedad de Graves-Basedow (EGB) latente o en áreas con deficiencias prolongadas y graves de yodo), el exceso de este elemento puede inducir hipertiroidismo (fenómeno de Jod-Basedow). Este desorden metabólico es relativamente frecuente en áreas donde la ingesta de yodo es muy alta; de hecho, en aquellos sitios donde el consumo es marginal (pero la deficiencia está ausente), los incrementos moderados en la ingesta pueden inducir hipertiroidismo en individuos con enfermedad nodular tiroidea autónoma (15-17).

Por su parte, se ha demostrado un incremento en la frecuencia de cáncer bien diferenciado de tiroides (CBDT) en sitios donde se han implementado programas de YUS; pero a pesar de esto también se ha evidenciado un incremento en la frecuencia de este tipo de cáncer en otros países con baja ingesta. En general, la deficiencia de yodo se relaciona con un incremento del riesgo de CBDT (especialmente, la variedad folicular) y probablemente de cáncer anaplásico, mientras que una alta ingesta de yodo (especialmente, en áreas deficientes) se relaciona con una reducción no significativa del riesgo de cáncer tiroideo; adicionalmente, también se ha encontrado una probable asociación entre la presencia de autoanticuerpos tiroideos como anti-Tg y la elevación en los niveles de TSH con CBDT (específicamente, el tipo papilar). En modelos animales, se ha documentado que tanto el exceso como el déficit de yodo incrementan la proliferación de células tiroideas y la formación de adenomas tiroideos, pero no el riesgo de carcinogénesis; sin embargo, cuando se exponen a radiación se ha demostrado que ambas situaciones incrementan el riesgo de cáncer tiroideo, lo que plantea la hipótesis de que el exceso y la deficiencia pueden considerarse promotores más que inductores de neoplasia. Asimismo, la deficiencia de yodo también promueve la generación de especies reactivas de oxígeno, que producen daño directo del ácido desoxirribonucleico (ADN), apoptosis y mayor riesgo de mutaciones (18-20).

Historia y marco conceptual del estado poblacional del yodo en Colombia

Solo hasta 1948 se conoció la prevalencia del bocio endémico en Colombia, la cual fue de 53 % (a partir de una mues-

tra nacional en 183 243 escolares), la prevalencia fue mayor en departamentos como Caldas y Cauca (>80 %). En 1947 se estableció la yodación de la sal para el consumo humano y en 1950 se inició un proyecto de yodación de la sal, con una gran producción destinada a los municipios que habían presentado las prevalencias más altas de bocio endémico para la época. El Instituto Nacional de Nutrición (INN) evaluó tal intervención en 1952, en un estudio realizado en 6511 escolares, y encontró una prevalencia de bocio del 33 %. En 1955 se reglamentó que el contenido de yodo en la sal podía fluctuar entre 50-100 partes por millón (ppm), que es lo mismo que decir 50-100 mg de yodo/kilogramo de sal (21-23). En 1960, el INN junto con el Comité Interdepartamental de Nutrición para la Defensa Nacional de Estados Unidos evaluaron a 4818 adultos y 1263 niños, y se encontró una prevalencia de bocio endémico de 39,5 % en hombres y de 43,7 % en mujeres. En 1965 el INN realizó una encuesta en 12 266 escolares que residían en 8 municipios del departamento de Caldas (donde la prevalencia había sido >80 % en 1948) y se documentó una prevalencia de bocio <2 %. La eficacia de la intervención poblacional a través de la YUS se comprobó en el estudio nacional de salud (1977-1980) donde se encontró una prevalencia de bocio endémico <2 %.

A comienzos de la década de 1980 se comercializaba una sal para consumo humano que no cumplía con las normas establecidas por el Ministerio de Salud, lo que causó que la prevalencia de bocio endémico en sitios como Chámeza y Yopal, en el departamento del Casanare, fuera de 52 % y 13,5 %, respectivamente. En agosto de 1992, el Ministerio de Salud creó un comité para la vigilancia de los DDY y se constituyó un grupo de trabajo conformado por diferentes entes académicos con el propósito de establecer un protocolo de investigación para evaluar la prevalencia de los DDY, y que fue aprobado en 1993. Con la apertura económica, la sal se convirtió en un producto de libre comercialización, lo que permitió la introducción de sal no yodada (o la mezcla de sal yodada con no yodada); en consecuencia, en 1993 la prevalencia de bocio se incrementó al 15 % en algunas regiones del país.

En 1994 se reglamentaron las funciones del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), que asumió el desarrollo del programa nacional de control de calidad de la sal. En 1996 se reglamentó la expedición del registro sanitario y las condiciones sanitarias de producción, empaque, comercialización y control de la sal (24-26). Adicionalmente, la sal fue clasificada como alimento y se ratificó que debía contener yodo (como yoduro) en proporción de 50-100 ppm. En el mismo año se implementó el Plan Nacional de Alimentación y Nutrición 1996-2005, en el que se definió la prevención y control de las deficiencias de micronutrientes, y se propuso mejorar los programas de vigilancia y control de la sal yodada; en reconocimiento de lo anterior, el 29 de abril de 1998 se llevó a cabo el acto de declaratoria de Colombia como

país “Libre de DDY” por parte de las agencias internacionales de salud, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) y el Consejo Internacional para el Control de los DDY (ICCIDD) (27, 28).

Situación de los programas de YUS en América Latina

Una cantidad importante de países han establecido por ley la YUS, por ejemplo, Costa Rica, Guatemala, México, República Dominicana y Venezuela, que utilizan yodato de potasio (KIO_3) y yoduro de potasio (KI). Sin embargo, sigue existiendo un rango muy amplio con respecto a los niveles de yodación, que oscila entre 15-100 ppm. Hasta el momento, en 9 países se establece que más del 70 % de la sal yodada se procesa con tecnología de punta y con un alto estándar de calidad, mientras otros 9 países realizan el proceso a partir de tecnologías que no garantizan un control de calidad adecuado (29, 30). Finalmente, en 11 países, más del 90 % de los hogares consume sal adecuadamente yodada (≥ 15 ppm), mientras que en 4 países la cobertura es del 80-89 %; por su parte, en países como El Salvador, Guatemala y Venezuela, la cobertura se encuentra entre el 54-79 % (Tabla 3).

Aunque todavía en algunos países hay ausencia de programas de monitorización de la calidad de la yodación de la sal, el porcentaje de hogares en los que más del 80 % consume adecuadamente sal yodada se incrementó del 76 % al 83 %, y la cobertura de hogares con sal adecuadamente yodada en toda América Latina aumentó de 84,7 % al 90,6 %, desde el período de 1995-2004 al período de 2005-2013.

Estudios que han evaluado los DDY en Colombia antes de la declaratoria como país libre de DDY

Entre los años 1948 y 1993 se realizaron 7 estudios (3 en escolares y 4 en población general) en áreas tanto urbanas como rurales. Hasta entonces se establecía únicamente la prevalencia de bocio por medio de la palpación como estrategia para determinar el estado poblacional del yodo y no se medía la yoduria como parámetro principal para la evaluación de los trastornos asociados con la ingesta de yodo. La prevalencia de bocio disminuyó radicalmente desde 1948 hasta 1977-1980; posteriormente, hubo un incremento a comienzos de la década de 1980 atribuido a la comercialización de sal para consumo humano que no cumplía las normas del Ministerio de Salud (31-33). De esta forma, la prevalencia de bocio endémico tanto en áreas urbanas como rurales se incrementó significativamente, en compañía de la introducción de un mercado paralelo de sal inadecuadamente yodada, que abarcó el 50 % del total nacional; esto indica que los programas de

prevención desarrollados inadecuadamente incrementan el riesgo de DDY (Tabla 4).

Estudios que han evaluado los DDY en Colombia después de la declaratoria como país libre de DDY

En el estudio de prevalencia de los DDY e ingestión promedio de sal, Colombia 1994-1998, se evaluó la prevalencia

de bocio, yoduria y contenido de yodo en la sal, y se encontró una prevalencia de bocio grado I del 6,5 %; las mayores prevalencias se presentaron en regiones como Santander y Norte de Santander (20,6 %), Tolima, Huila, Caquetá (16,7 %) y Bogotá (11,2 %). Más del 90 % de las yodurias eran >100 µg/L y el consumo promedio persona-día de sal fue de 11,42 g. Posteriormente, se llevaron a cabo varios estudios centinelas en los que se encontró que gran parte de la población tenía una ingesta excesiva de yodo, como los estudios en escolares

Tabla 3. Aspectos básicos sobre la legislación, nivel de yodación, compuestos utilizados para la yodación de la sal y consumo de sal yodada en América Latina

País	Legislación		Nivel de yodación (ppm)	Compuesto usado para yodación	Plantas de producción		Consumo de sal yodada en hogares	Último control		
	Humana	Animal			Grandes (%)	Pequeñas/medianas (%)		Encuesta de frecuencia	Año	Extensión
Argentina	Sí	Sí*	25-40	KIO ₃	93	7	Esporádica	2009-2012	R	86
Belize	Sí						Esporádica			
Bolivia	Sí		40-80	KIO ₃	38	62	Esporádica	2008	N	89
Brasil	Sí		15-45	KIO ₃			Esporádica	2006	N	96
Chile	Sí		20-60	KIO ₃	90	10	Esporádica	2011	N	95
Colombia	Sí		50-100	KIO ₃			Esporádica	2005	N	97
Costa Rica	Sí		30-60	KIO ₃ /KI		100	Esporádica	2008	N	97
Cuba	Sí	Sí*	20-30		100		Semanal	2012	N	88
República Dominicana	Sí	Sí*	30-100	KIO ₃ /KI						
Ecuador	Sí	Sí*	20-40	KIO ₃	75	25	Anual	2013	N	93
El Salvador	Sí	Sí*	30-100	KIO ₃		100	Bienal	2012	N	74
Guatemala	Sí	Sí*	20-60	KIO ₃ /KI	60	40	Esporádica	2010	N	54
Guyana										
Haití	Sí		30-50	KIO ₃						
Honduras	Sí		50-100	KIO ₃			Esporádica	2009	N	96
México	Sí	Sí*	20-40	KIO ₃ /KI	95	5	Mensual	2013	N	94**
Nicaragua	Sí		30-60	KIO ₃			Esporádica	2009	N	81
Panamá	Sí	Sí	20-60	KIO ₃	80	20	Bienal	2012	N	97
Paraguay	Sí	Sí*	30-50	KIO ₃	12	88	Anual	2013	N	97
Perú	Sí	Sí*	30-40	KIO ₃	80	20	Anual	2013	N	93
Uruguay	Sí	Sí*	20-40	KIO ₃	100		Esporádica	2000	N	100**
Venezuela	Sí	Sí*	40-70	KIO ₃ /KI	80	20	Anual	2007	R	54

*No se obliga a su cumplimiento. **Encuestas a nivel de mercado. KI: yoduro de potasio; KIO₃: yodato de potasio; N: nacional; R: regional; ppm: partes por millón.

Tabla 4. Estudios que evaluaron los DDY en Colombia antes de la declaratoria como país libre de DDY

Parámetros evaluados	Año						
	1948	1952	1960	1965	1977-1980	1984-1986	1993
Área geográfica	U y R	U y R	U y R	Predominio R	U y R	U y R	U y R
Población	Escolares	Escolares	General	Escolares	General	General	General
Yoduria (mediana)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bocio (prevalencia por palpación)	53 %	33 %	H: 39,5 % M: 43,7 %	<2 %	<2 %	U: 13,5 % R: 52 %	15 %

H: hombres; M: mujeres; NR: no reportada; R: rural; U: urbana.

con yodurias en este rango, especialmente en áreas urbanas; aunque también se ha documentado una alta deficiencia de yodo en algunas áreas rurales. De igual forma, la prevalencia de anticuerpos antitiroideos también se encuentra incrementada (31, 34-39).

En los diferentes estudios, se ha encontrado que, en general, la distribución de las medianas de las yodurias tanto en población escolar como en adultos y en embarazadas se ha incrementado desde la implementación de los programas de YUS, con un aumento concomitante en los títulos de anticuerpos antitiroideos y en la prevalencia de bocio. Dichos resultados fueron confirmados a partir de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN, 2015), en la que se encontraron los dos extremos de presentación de ingesta

de yodo (exceso y deficiencia), siendo preponderantemente mayor y significativa la ingesta excesiva (70,5 % en mujeres en edad fértil, 75 % en niños de 5-12 años y 63,8 % en niños de 1-4 años). En el análisis de dicha encuesta, también se concluyó que, en los grupos poblacionales evaluados, el exceso de yodo se podía inferir a partir del exceso de yodo proveniente de la sal (Tablas 5 y 6).

Monitorización y evaluación de los programas de YUS y control de los DDY

En la evaluación de los programas de YUS para el control de los DDY se han establecido algunas preguntas e indicadores basados en algunas preguntas, que se describen a continuación:

Tabla 5. Estudios que han evaluado los niveles de yoduria, prevalencia de bocio y anticuerpos antitiroideos en Colombia, desde la declaratoria como país libre de DDY.

Parámetros evaluados	Año							
	1994-1998	1999	2001-2002	2006	2010	2011	2013-2014	2015
Área geográfica	U	U y R	U y R	U y R	U y R	U	U	Predominio U
Población	Escolares	Escolares	Escolares	Escolares	Escolares	Adultos	Embarazadas	Escolares
Mediana de Yoduria (µg/L)	≥100 (en >90 % de la población)	380 (U:705 y R:148)	415 (U: 430 y R: 380)	272,4 (U: 285,5 y R: 72,6)	401,2	424,2	354	510,3
Bocio (prevalencia por palpación)	6,5 %	NR	NR	NR	88 %	NR	25,5 %	37,9 %
Anticuerpos antitiroideos (prevalencia)	NR	NR	NR	NR	anti-TPO: 4 %	Anti-TPO: 28,9 %	anti-TPO: 0,76 %	anti-TPO: 42,75 %; anti-Tg: 2,87 %; anti-TPO y anti-Tg: 3,62 %; TRAb: 0 %

Anti-Tg: anticuerpos antitiroglobulina; anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea; NR: no reportada; R: rural; TRAb: anticuerpos contra el receptor de tirotrópina; U: urbana.

- ¿Toda la sal que se produce o se importa cumple con los requerimientos de yodación para el país?
- ¿En aquellos países en riesgo de presentar deficiencia de yodo se tiene acceso a la sal adecuadamente yodada y se utiliza en dicha población?
- ¿Existe un grupo en la población que no tiene acceso a la sal yodada y, por tanto, requiere atención?
- ¿Cuál es el impacto de la yodación de la sal y de otras intervenciones sobre el estado de yodo de la población?
- ¿Cuál es la contribución relativa de la ingesta de yodo a partir de diversas fuentes?

Asimismo, en aquellos países donde los programas de erradicación de los DDY no han sido implementados aún, las preguntas a realizar son las siguientes:

- ¿Los DDY han sido eliminados como un problema de salud pública?
- ¿Cuál es la prevalencia de los DDY en grupos poblacionales específicos [embarazadas y niños]?
- ¿Cuáles son los pasos por seguir para dirigir los DDY?

En la misma vía, se han descrito 3 indicadores (de proceso, de impacto y de sostenibilidad) que reflejan la monitorización del contenido de yodo en la sal, el efecto de la yodación de la sal en la población y la eliminación exitosa de los DDY. De igual forma, entre los temas a considerar en los programas que evalúan los DDY se destacan, por ejemplo, el compromiso de los entes políticos, el manejo adecuado de programas de educación y comunicación, la consolidación de sistemas de monitorización y el establecimiento de los objetivos de la suplementación. La integración de cada uno de estos elementos permite que la creación de los programas encaminados a la erradicación de los DDY sea más eficaz y eficiente (**Figura 1**).

De acuerdo con lo anterior, y desde un punto de vista poblacional, se han descrito los denominados *indicadores programáticos* para la eliminación sostenida de los DDY (27, 40-42). Se establece que si se logra el 80 % de ellos (8/10), entonces se estarían cumpliendo los objetivos de erradicación de estos trastornos.

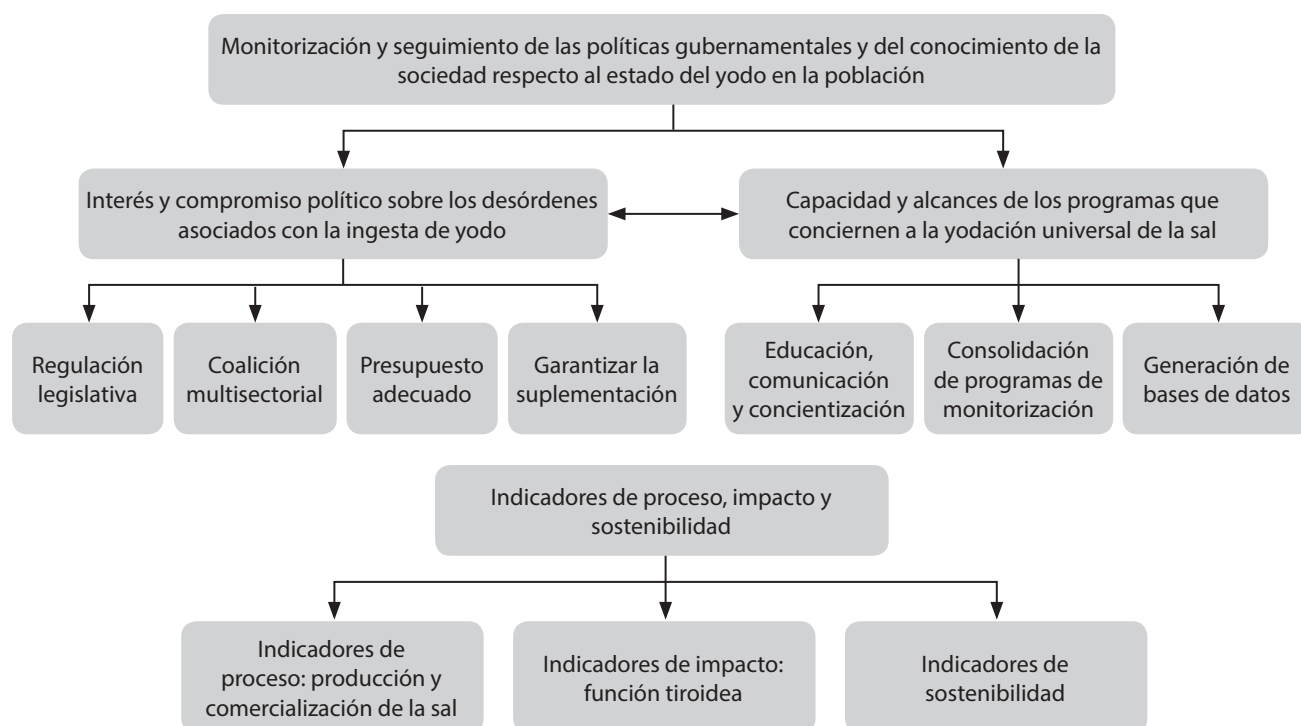
Situación actual del estado poblacional del yodo en Colombia y estrategias de prevención de trastornos asociados con la ingesta de yodo

La principal estrategia para la eliminación sostenida de los DDY sigue siendo la YUS. Las recomendaciones internacionales han sugerido el uso complementario de suplementos de yodo, por ejemplo, aceite yodado, como una medida temporal cuando la yodación no puede ser implementada rápidamente (43-46). Según el reporte de la base global de datos sobre deficiencia de yodo (OMS, 2004), Brasil, Chile, Ecuador, Liberia y Uganda tenían una ingesta excesiva de yodo; sin embargo, los países que en 2017 según la red global de yodo fueron catalogados con ingesta excesiva, en 2004 tenían ingestas muy por debajo de las reportadas posteriormente (31, 47-50). Según este mismo reporte, países como Armenia tenían una ingesta adecuada, mientras que Benín, Colombia, Costa Rica, Honduras y Catar reportaron una ingesta más que adecuada; actualmente, Uganda persiste como el único país que permanece con ingesta excesiva (**Tablas 7 y 8**).

Colombia produce anualmente cerca de 540 000 toneladas de sal, lo que garantiza cierta autosuficiencia, por lo que, al considerar la posibilidad de variación de los rangos de yodo en la sal, debe partirse de la premisa de que la ingesta per cápita actual de sal en el país se encuentre en un promedio de 10 g/persona/día. No obstante, es importante considerar que la norma establecida para Colombia de concentración de yodo en la sal (50-100 ppm) es un valor válido a nivel de plantas procesadoras y en las reempacadoras, porque en los hogares, el valor establecido es de 15 ppm al considerar el hecho de que existe una pérdida de yodo en la sal entre el sitio de producción y el hogar del 20 % y otro 20 % durante el proceso de cocción. Es así como en el estudio de 1994-1998 se reportó que la proporción de sal con una concentración de yodo >20 ppm en las muestras tomadas en los hogares (rango validado para ese momento internacionalmente) fue de 83,7 %, pasando a ser de 68,3 % en las muestras analizadas en 1998; mientras que en los estudios centinelas de 1999 y de 2001-2002 se encontró

Tabla 6. Resultados nacionales de yodurias en la población colombiana, ENSIN, 2015

Población	Número de muestras	Mediana de yoduria (µg/L)	Deficiencia de yodo (%)	Exceso de yodo (%)
Edad: 1-4 años	8097	365	8,1	63,8
Edad: 5-12 años	16 151	406,8	4,4	75,2
Mujeres: 13-49 años	9828	379	4,9	70,5

Figura 1. Flujograma para la monitorización y seguimiento de políticas públicas en los programas de YUS y erradicación de los DDY.**Tabla 7. Países con ingesta excesiva de yodo en la población general, según el reporte de la base de datos global sobre deficiencia de yodo (OMS, 2004)**

País	Total de la población (año 2002)	Yoduria (mediana, µg/L)	Año de la encuesta	Población (edad en años)	Ingesta poblacional de yodo
Brasil	176 257 000	360	2000	Escolares (6-12)	Excesiva
Chile	15 613 000	984	2001	Escolares (6-18)	Excesiva
Ecuador	12 810 000	420	1999	Escolares	Excesiva
Liberia	3 239 000	321	1999	Escolares (6-11)	Excesiva
Uganda	25 004 000	310	1999	Escolares (6-12)	Excesiva

que el 73,6 % y el 90,4 %, respectivamente, tuvieron contenidos >25 ppm; y el 81,8 % y 98,6 %, respectivamente, tenían contenidos mayores de 15 ppm. En todo caso, se redujo la proporción de muestras con niveles no admisibles para el hogar y, por tanto, daba cumplimiento al indicador (al contar con una proporción de hogares >90 % que consumían sal eficazmente yodada). De acuerdo con lo anterior, debe recordarse que para proporcionar 150 µg/día de yodo por medio de la sal, la concentración en el punto de la producción debe estar dentro del

intervalo de 20-40 mg de yodo/kg de sal (20-40 ppm, equivalente a 34-66 mg de yodato de potasio/kg de sal).

Cuando la totalidad de la sal que se usa en los alimentos procesados es yodada, se recomienda escoger el límite inferior de concentración, es decir, 20 mg (51, 52). En estas circunstancias, la mediana de la concentración de yodo variaría entre 100 y 200 µg/L. Por tanto, si el indicador en la evaluación de la reducción de los DDY establece que <50 % de las medianas de yodurias estén por debajo de 100 µg/L, que <20 % de las medianas de yo-

Tabla 8. Países con ingesta excesiva de yodo en la población general y en embarazadas, según la Red Global de Yodo, 2017

País	Total de la población (año 2015)	Yoduria (mediana, µg/L)	Año de la encuesta	Población (edad en años)	Ingesta poblacional de yodo	Mediana de yoduria en embarazadas, año de encuesta
Armenia	3 017 712	313	2005	Escolares (8-10)	Excesiva	NR
Benín	10 879 829	318	2011	Escolares (6-12)	Excesiva	NR
Colombia	48 228 704	415	2002	Escolares	Excesiva	354 µg/L, año 2013-2014 (ingesta más que adecuada)
Costa Rica	4 807 850	314	2008-2009	Escolares	Excesiva	NR
Yibuti	887 861	335	2015	Escolares	Excesiva	265 µg/L, año 2015 (ingesta más que adecuada)
Georgia	3 999 812	321	2005	Escolares (6-12)	Excesiva	NR
Honduras	8 075 060	356	2005	Escolares	Excesiva	NR
Catar	2 235 355	341	2014	Escolares (6-12)	Excesiva	NR
Islas Salomón	583 591	328	2007	Escolares (6-12)	Excesiva	NR
Somalia	10 787 104	417	2009	Escolares	Excesiva	NR
Uganda	39 032 383	464	2005	Escolares (6-12)	Excesiva	NR

NR: no reportada.

durias estén por debajo de 50 µg/L (y que la mediana de las yodurias, por tanto, sean >100 µg/L), Colombia cumpliría a cabalidad con el indicador (de acuerdo con el estudio de 1994-1998 y de los 3 estudios centinelas realizados), pero se encontraría muy por encima de estos valores, tal y como se demuestra en los estudios más recientes (**Tablas 5, 6 y 8**). De esta forma, si se mantuviesen los niveles de ingesta de sal, y si la concentración de yodo en la sal se estableciera en un rango de 20-40 ppm (20-40 mg de yodo/kg de sal), esto sería suficiente para garantizar el suministro de yodo en la población.

Adicionalmente, si se disminuyera la ingesta de sal a <5 g/persona/día, sería congruente con una concentración de yodo cercana a 40 ppm; no obstante, dado que a los alimentos producidos comercialmente se les agrega sal antes de su venta, y como cada vez se reemplazan más los alimentos preparados en el hogar, donde el uso de la sal yodada es discrecional (puesto que se agrega en la mesa y al cocinar), es importante entonces que los alimentos comerciales contengan las cantidades proporcionales de yodo necesarias para satisfacer las necesidades poblacionales (**Tabla 9**). Por esta razón, las diferentes organizaciones internacionales recomendaron una concentración de

yodo en la sal de 20-40 ppm en el lugar de producción (suponiendo una ingesta promedio de sal per cápita de 10 g/persona/día) y se recomendó que la ingesta promedio poblacional de sal (procedente de todas las fuentes alimentarias) fuera <5 g/persona/día (con el fin de reducir la ingesta de sodio a menos de 2 g/persona/día).

Por su parte, la sal de los alimentos se considera también como un factor de riesgo asociado con la presencia de enfermedades crónicas diferentes a la enfermedad tiroidea como cáncer gástrico, osteoporosis, litiasis renal, hipertensión arterial (HTA) y, por ende, con el riesgo de muerte y de comorbilidades asociadas como cardiopatía isquémica, ataque vascular cerebral, nefropatía hipertensiva, entre otras. Se calcula que si la sal proveniente de los alimentos se reduce a los niveles recomendados previamente, la prevalencia de HTA se disminuiría en un 30 % (reducciones leves en las cifras de presión arterial disminuyen las tasas de mortalidad por ataque vascular cerebral y por cardiopatía isquémica; por lo que, si se reduce globalmente el consumo de sal proveniente de los alimentos en al menos un 15 % a lo largo de 10 años, se podría evitar entre 8 a 9 millones de muertes) (31, 53-56).

Tabla 9. Concentraciones sugeridas para la fortificación de la sal con yodo

Consumo estimado de sal, (g/día)	Cantidad promedio de yodo a agregar en ppm (mg/kg de sal)
3	65
4	49
5	39
6	33
7	28
8	24
9	22
10	20
11	18
12	16
13	15
14	14

Para referenciar el consumo de sodio en Colombia, es necesario remitirse a los resultados suministrados por el estudio multicéntrico INTERSALT, llevado a cabo por la OMS (1985-1987), en el que se encontró que la ingesta diaria promedio de sodio fue de 5,3 g (equivalente a 13,7 g de sal/día en hombres), y de 3,9 g de sodio/día (equivalente a 10,1 g de sal/día en mujeres) (57). Con dichos resultados, y de acuerdo con otros estudios más recientes en Colombia, es lógico plantear que el exceso de yoduria documentado es causado por el alto consumo de sal proveniente de los alimentos; motivo por el cual deberían implementarse todas las estrategias posibles para la reducción de dicho consumo en la población.

En Colombia, solo hasta mediados de la década de 1960 se pudo disminuir la prevalencia de bocio a <5 %, hasta entonces, las prevalencias se habían establecido en >30 %, con posteriores variaciones desde la implementación de los programas de YUS; estos estudios se limitaban a medir la prevalencia de bocio, pero no medían los niveles de yoduria. Los estudios más recientes han determinado la prevalencia de bocio, niveles de yoduria, títulos de anti-TPO, anti-Tg, anticuerpos antirreceptores de tirotrópina (TRAb), entre otros parámetros, y han demostrado que existe una ingesta excesiva de yodo (únicamente en un estudio se encontró una ingesta más que adecuada y en otro no se discriminaron puntualmente los valores de yoduria $\geq 100 \mu\text{g/L}$), lo cual puede explicar la alta tasa de bocio y la alta prevalencia en la positividad de anti-TPO y anti-Tg (enfermedad tiroidea autoinmune).

Finalmente, por una parte, podría plantearse que la alta tasa de bocio ha tenido como causa los dos extremos de ingesta de yodo (antes de la implementación de los programas de YUS la causa era la deficiencia de yodo y, desde dicha implementación, podría asumirse que el exceso en la ingesta se ha asociado con el aumento en dicha tasa); no obstante, debe plantearse también la posibilidad de ciertos bociógenos como responsables, al menos en parte, de la alta frecuencia de bocio. Por otra parte, el único estudio realizado en embarazadas hasta el momento no encontró un aumento en la positividad de anti-TPO, pero la prevalencia de bocio fue superior al 25 %. Esta baja prevalencia en los niveles de anti-TPO puede ser explicada, al menos en parte, por factores nutricionales (ingesta de selenio, zinc, cobre, manganeso, vitamina D), los cuales pueden modular la secreción de dichos anticuerpos (58, 59).

Llama la atención que en aquellos estudios que evalúan la ingesta de yodo de acuerdo con el área geográfica (urbana y rural) demuestran que en el área urbana la ingesta siempre ha sido mayor que en el área rural, y en el área rural se han documentado niveles desde insuficientes hasta excesivos. Estas diferencias pueden explicarse por varios factores, como el empobrecimiento de las zonas rurales, la falta de seguimiento y control de los programas de YUS, ingesta de sal no yodada y baja concentración de yodo en el suelo donde se establecen estas poblaciones. Colombia es una región predominantemente montañosa, donde sus suelos, por sus características, y en muchos casos por las lejanas distancias a las zonas costeras, puede explicar, al menos parcialmente, las diferencias en las yodurias, en especial en áreas rurales. Otros factores asociados pueden ser la presencia de bociógenos de la dieta y la exposición a pesticidas (60, 61).

Conclusión

Los efectos sobre la salud del déficit o del exceso de yodo deben enfocarse a través de pautas equilibradas entre los programas de YUS y de aquellas que conlleven a la reducción del consumo de sal; las dos estrategias que deben plantearse son la disminución de la concentración de yodo en la sal (20-40 ppm) y la reducción del consumo promedio de sal (<5 g/día). Ambas estrategias son compatibles, rentables y de gran beneficio para la población; asimismo, se deben establecer las colaboraciones necesarias y pertinentes para que estos objetivos sean congruentes; además, las autoridades responsables de la ejecución y vigilancia de los programas de YUS deben ajustar el nivel de yodo en la sal. Estas recomendaciones han demostrado que el consumo de sal puede reducirse sin poner en peligro los esfuerzos de fortificación con micronutrientes, particularmente en aquellas áreas donde la ingesta es más que adecuada o excesiva, y donde dicha intervención cumplió fehacientemente con los objetivos planteados de reducción de la tasa de bocio, pero en las que se ha originado un exceso en el riesgo de otras complicaciones.

Referencias

- Bouga M, Lean MEJ, Combet E. Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. *Proc Nutr Soc.* 2018;77(3):302-13.
- Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients.* 2018;10(3). pii: E290.
- Resolution WHO. WHA58.24. Sustaining the elimination of iodine deficiency disorders. In: Fifty-eighth World Health Assembly, Geneva, 25 May 2005. Geneva: WHO; 2005.
- Yngve A, Tseng M. Salt: importance in iodine deficiency and sodium excess. *Public Health Nutr.* 2010;13(5):599-600.
- Charlton K, Skeaff S. Iodine fortification: why, when, what, how, and who? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):618-24.
- Eastman CJ, Zimmermann MB. The Iodine Deficiency Disorders. [Updated 2018 Feb 6]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285556/>
- Prabhu SR, Kannan S, Mahadevan S. Iodine Deficiency: An under Recognized Problem. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(4):640-1.
- Katagiri R, Yuan X, Kobayashi S, Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173722.
- Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1446(1):44-65.
- Wang B, He W, Li Q, Jia X, Yao Q, Song R, et al. U-shaped relationship between iodine status and thyroid autoimmunity risk in adults. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):255-266.
- Woeber KA. Iodine and thyroid disease. *Med Clin North Am.* 1991;75(1):169-78.
- Calil-Silveira J, Serrano-Nascimento C, Kopp PA, Nunes MT. Iodide excess regulates its own efflux: a possible involvement of pendrin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;310(7):576-82.
- Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001;11(5):501-10.
- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology.* 1999;140(8):3404-10.
- Koukkou EG, Roupas ND, Markou KB. Effect of excess iodine intake on thyroid on human health. *Minerva Med.* 2017;108(2):136-46.
- De la Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(4):R225-R245.
- Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goitre and Thyroid Carcinoma. *Med Princ Pract.* 2020;29(1):1-5.
- Cao LZ, Peng XD, Xie JP, Yang FH, Wen HL, Li S. The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(20):e6734.
- Kim HJ, Kim NK, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, et al. Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *Eur J Nutr.* 2017;56(3):965-71.
- Ly C, Yang Y, Jiang L, Gao L, Rong S, Darko GM, et al. Association between chronic exposure to different water iodine and thyroid cancer: A retrospective study from 1995 to 2014. *Sci Total Environ.* 2017;609:735-41.
- Parra H. Simple goiter in Colombia. *Am J Publ Health.* 1948;38:820-4.
- Góngora López J. Bocio simple y sal yodada en Colombia. *Revista de Higiene (Bogotá)* 1951;4:291-338.
- Góngora A, López J, Mújica CF. Dos años de tratamiento del bocio simple con sal yodada en el departamento de Caldas. *Medicina y Cirugía.* 1952;16:341-77.
- Rueda R, Pardo F. La prevención del bocio endémico en Colombia. *Boletín de la oficina sanitaria panamericana.* 1966:495-503.
- Carrillo JC. Evaluación de Desórdenes por Deficiencia de Yodo (DDI) en dos poblaciones de Casanare Colombia, 1984-1986. Bogotá: Nestlé, Servicio de información científica; 1988. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina. ISBN-13: 978-8432223662.
- Prevalencia de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo e Ingestión Promedio de Sal. Colombia, 1994-1998. 1ª edición. Bogotá: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Sociedad Colombiana de Endocrinología, UNICEF-OPS/OMS, Colciencias; 2001.
- Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Holguín-Betancourt CM, Cristancho-Torres L. Iodine-deficiency disorders. Permanent surveillance of vulnerable zones is poor. *Medicina. (Bogotá).* 2012;34(2):119-44.
- Control de los Desórdenes por deficiencia de Yodo en Colombia. Evaluación Externa. Ministerio de Salud/OPS/OMS. 1998:3-8.
- Definición del problema para el análisis de impacto normativo relacionado con sal para consumo humano [internet]. Ministerio de Salud y Protec-
- ción Social; 2019 [acceso el 17 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normativa/PublishingImages/Paginas/analisis-de-impacto-normativo/AIN_Sal.pdf
- Eliminación sostenible de los desórdenes por deficiencia de yodo en Latinoamérica. Iodine, Unicef, OPS [acceso el 17 de agosto de 2019]. Disponible en: http://www.ign.org/cm_data/Eliminacion_Sostenible_-Espaol_Doc.pdf
- Vargas-Uricoechea H, Pinzón-Fernández MV, Bastidas-Sánchez BE, Jojoa-Tobar E, Ramírez-Bejarano LE, Murillo-Palacios J. Iodine Status in the Colombian Population and the Impact of Universal Salt Iodization: A Double-Edged Sword? *J Nutr Metab.* 2019;2019:6239243.
- Córdoba CA, Carrillo JC, Marín A. Current Status of Endemic Goiter and Salt Iodization in Colombia. En: Dunn JT, Pretell EA, Daza CH, Viteri F (editores). *Towards the eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency.* PAHO/WHO; 1986. p. 280.
- Control de los desórdenes por deficiencia de Yodo en Colombia. Evaluación Externa. Ministerio de Salud/OPS/OMS. 1998:3-8.
- Vigilancia de concentraciones de yodo en sal, Colombia. Estudios centinela de yodo y flúor-fase I-2001. Semana Epidemiológica. 2001;49.
- Gallego ML, Loango N, Londoño AL, Landázuri P. Niveles de excreción urinaria de yodo en escolares del Quindío, 2006-2007. *Rev Salud Pública.* 2009;11(6):952-60.
- Cuéllar-Cuéllar AA. Desórdenes por deficiencia de yodo: bocio endémico, correlación entre la presencia de bocio y factores de crecimiento [internet]. Universidad Nacional de Colombia; 2010 [acceso el 18 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/11055934.pdf>
- Londoño AL, Gallego ML, Bayona A, Landázuri P. Hypothyroidism prevalence and its relationship to high levels of thyroid peroxidase antibodies and urinary iodine in a population aged 35 and over from Armenia, 2009-2010. *Rev Salud Pública (Bogotá).* 2011;13(6):998-1009.
- Mora Thiriez S. Situación nutricional de yodo, presencia de bocio y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas en la ciudad de Bogotá (Colombia) [internet]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2015 [acceso el 17 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/46629/1/05599139.2015.pdf>
- Vargas-Uricoechea H, Bastidas-Sánchez B, Perdomo-Cabrera M, Vargas-Sierra H. Estado nutricional del yodo. Implicación en la positividad de anticuerpos antitiroideos y posible autoinmunidad tiroidea en una población escolar declarada "libre de desórdenes por deficiencia de yodo". *Medicina (Bogotá).* 2015;37(2):122-39.
- WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization [internet]. Geneva: World Health Organization; 1994 [acceso el 12 de agosto de 2017]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_NUT_94.6.pdf
- Endemic goitre [internet]. Geneva: World Health Organization; 1960 [acceso el 5 de agosto de 2017]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO_MONO_44.pdf
- WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers [actualizado el 1 de septiembre de 2008]. 3ª edición. Génova: World Health Organization; 2007.
- Dunn JT. Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency. *Proceedings of the V Meeting of the PAHO/WHO Technical Group on Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency.* Washington DC: Pan American Health Organization; 1986.
- Lyn Patrick ND. Iodine: Deficiency and Therapeutic Considerations. *Altern Med Rev.* 2008;13(2):116-27.
- Andersson M, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):1-11.
- Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(5):382-7.
- Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr.* 2012;142(4):744-50.
- Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev.* 2012;70(10):553-70.
- Iodine Global Network. Global Scorecard of Iodine Nutrition in 2017 in the general population and in pregnant women (PW). IGN: Zurich: 2017.
- Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization (WHO); 2012.
- Salt reduction and iodine fortification strategies in public health [internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [acceso el 12 de septiembre de 2019]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/101509/1/9789241506694_eng.pdf?ua=1
- MacGregor GA, He FJ, Pombo-Rodrigues S. Food and the responsibility deal: how the salt reduction strategy was derailed. *BMJ.* 2015;350:h1936.
- Bhattacharya U, Chandra AK. Socioeconomic status of the population – a prime determinant in evaluating iodine nutritional status even in a post

- salt iodization scenario. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(2):143-9.
54. Santos JAR, Christoforou A, Trieu K, McKenzie BL, Downs S, Billot L, et al. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD010734.
55. Cappuccio FP, Beer M, Strazzullo P; European Salt Action Network. Population dietary salt reduction and the risk of cardiovascular disease. A scientific statement from the European Salt Action Network. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;29(2):107-14.
56. He FJ, MacGregor GA. Role of salt intake in prevention of cardiovascular disease: controversies and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(6):371-7.
57. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension.* 1989;14(5):570-7.
58. Sun J, Teng D, Li C, Peng S, Mao J, Wang W, et al. Association between iodine intake and thyroid autoantibodies: a cross-sectional study of 7073 early pregnant women in an iodine-adequate region. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(1):43-51.
59. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Iodine and the Thyroid. En: Imam S, Ahmad S (editores) *Thyroid disorders: Basic science and clinical practice.* Springer; 2016. p. 27-48.
60. Gaitan E. Goitrogens. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1988;2(3):683-702.
61. Requena M, López-Villén A, Hernández AF, Parrón T, Navarro Á, Alarcón R. Environmental exposure to pesticides and risk of thyroid diseases. *Toxicol Lett.* 2019;315:55-63.

Eutirox[®]

Levotiroxina Sódica



- **NUEVA FORMULACIÓN**
- **EL MISMO principio activo**
- **Mayor precisión en la dosis^{1,2}**



**TRATAMIENTO
PRECISO Y
CONSISTENTE^{1,2}**



Escanea aquí para tener
información completa de Eutirox[®]

Referencias

1. US Food and Drugs Administration (2007). FDA Acts to Ensure Thyroid Drugs Don't Lose Potency Before Expiration Date. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm161259.htm> (accessed 16 October 2017).
2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin 2017;33(2):169-74 doi: 10.1080/03007995.2016.1246434.

Material promocional destinado exclusivamente a profesionales de la salud facultados para prescribir medicamentos de venta bajo fórmula médica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier método gráfico, electrónico y/o mecánico, sin expreso consentimiento de Merck S.A. Merck S.A. Av. Carrera 9 # 101-67 Piso 5 Oficina 501 A Edificio Naos. Bogotá, Colombia.
www.merckgroup.com/co-es CD-EUT-00038



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consumo lácteo y su impacto en la salud ósea de población adulta en Colombia. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, basadas en la evidencia

Milk consumption and its impact on bone health of the adult population in Colombia. Evidence-based recommendations of Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Medina A,¹ Rosero O,² Márquez CL,³ Coy AF,⁴ Ely AL,⁵ Rivera A,⁶ Benavidez J,⁷ Vargas Y,⁸ Obregón MC,⁹ Fernández DG¹⁰

¹Endocrinóloga, Hospital de San José. Profesora asociada, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; Bogotá, Colombia.

²Endocrinólogo. Director de Osteollanos; Villavicencio, Colombia.

³Nutricionista, Colsanitas; Bogotá, Colombia.

⁴Médico internista, Hospital de San José. Fellow en Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; Bogotá, Colombia.

⁵Educadora en diabetes y osteoporosis. Programa de fractura, Hospital de San José; Bogotá Colombia.

⁶Endocrinóloga, Hospital de San José; Bogotá, Colombia.

⁷Médico internista, Hospital San José Infantil. Fellow en Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; Bogotá, Colombia.

⁸Endocrinóloga, Colsanitas; Medellín, Colombia.

⁹Nutricionista. Profesora, Universidad de la Sabana; Bogotá, Colombia.

¹⁰Reumatólogo y epidemiólogo clínico, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor asistente, Pontificia Universidad Javeriana; Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Adriana Medina, MD

Correo electrónico: adrimedor@hotmail.com

Fecha de recepción: 27/01/2020

Fecha de aceptación: 5/03/2020

Resumen

El calcio es el mineral más abundante del cuerpo y está contenido, en su mayoría, en el esqueleto. La ingesta de este elemento depende de la edad y de la condición del individuo.

En efecto, existe una alta deficiencia en el consumo de calcio en la dieta a nivel mundial y nacional, según los estudios recientes que motivaron a la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM) para la elaboración de este manuscrito.

En el desarrollo de este texto, se contactaron especialistas de diferentes disciplinas, con interés académico en salud ósea y nutrición. Mediante la consulta de literatura científica, de bases de datos como *Embase*, *Pubmed*, *Scielo* y *Google Académico*, y con la asesoría de un epidemiólogo, se profundizó en las propiedades de los lácteos, las características de la leche y sus derivados, sus beneficios para la salud ósea (densidad ósea y prevención de fracturas) y el riesgo cardiovascular.

Además, se registraron las recomendaciones del consumo lácteo para la población y se desmitificaron algunos conceptos que no tenían bases en la evidencia científica, los cuales han causado a una disminución en el consumo de calcio de la dieta, con un impacto negativo en la salud ósea.

Palabras clave: productos lácteos, leche, fracturas, dieta, osteoporosis, calcio.

Abstract

Calcium is the most abundant mineral in the body, mostly contained in the skeleton. Calcium intake depends on the age and patient condition. There is a high deficiency in dietary calcium intake worldwide and nationally, according to recent studies, which motivated Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM) for the preparation of this

manuscript, inviting specialists from different disciplines with academic interest in bone health and nutrition.

Through the consultation of scientific literature of databases such as Embase, Pubmed, Scielo and Google Scholar, and with the advice of an epidemiologist, it was studied thoroughly the properties of dairy products, the characteristics of dairy products, their benefits for bone health (bone density and fracture prevention), cardiovascular risk and finally, the dairy consumption recommendations for the population, demystifying some concepts without basis in scientific evidence, which have led to a decrease in the consumption of dietary calcium with a negative impact on bone health.

Keywords: dairy products, milk, fractures, diet, osteoporosis, calcium.

Introducción

El mineral más abundante en el cuerpo humano es el calcio, con múltiples funciones a nivel cardiovascular, muscular, neuronal, hormonal y óseo, entre otras. El 99 % del calcio está contenido en el esqueleto, por lo que una baja ingesta se ha relacionado con el deterioro de la salud ósea en el adulto, pues su consumo adecuado es fundamental para lograr el pico de masa ósea en la juventud. La absorción de calcio proveniente de la dieta o suplementos es de apenas del 30 %, razón por la cual se debe optimizar su ingesta para garantizar un aporte adecuado, disminuyendo la prevalencia de osteoporosis, que genera riesgo de fractura y aumento de la mortalidad (1-3).

En ese contexto, la recomendación de ingesta de calcio adecuada depende de la edad y la condición del individuo. En la **Tabla 1** se describen las recomendaciones de ingesta diaria.

Tabla 1. Recomendaciones dietarias de calcio por edad o condición

Edad o condición de calcio (mg/d)	Recomendación diaria permitida
Niños	800-1000
Adolescentes	1300
Adultos (18-50 años)	1000
Mayores de 50 años y posmenopáusicas	1200
Embarazadas de 14-18 años	1300
Embarazadas mayores de 18 años	1000

Modificado de las referencias 4-6.

El presente manuscrito pretende revisar la literatura disponible sobre las propiedades y características de los lácteos,

su biodisponibilidad y su impacto en la densidad ósea, el riesgo de fracturas por fragilidad y el riesgo cardiovascular. La importancia de este trabajo radica en que la alta deficiencia en el consumo de lácteos a nivel mundial y nacional se basa, en algunas ocasiones, en información carente de soporte científico.

Así, para el desarrollo de este trabajo se contó con la participación de especialistas de diferentes disciplinas, con interés en la salud ósea y nutrición, convocados por la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM), que lideró todo el proceso. Se revisaron los ejes temáticos mencionados, mediante la búsqueda de literatura científica de bases de datos como *Embase*, *Pubmed*, *Scielo* y *Google Académico*, con la asesoría de un epidemiólogo, a fin de brindar las recomendaciones en el consumo de lácteos para la población adulta.

Epidemiología del consumo de calcio a nivel mundial y en Colombia

En un estudio de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF), en el que se aplicó la *calculadora de calcio* (6, 7) a 6908 personas de 83 países, el consumo de calcio fue deficiente, según las recomendaciones de ingesta diaria del Instituto de Medicina (*Institute of Medicine*, IOM), en el 89 % de los encuestados, con un promedio de consumo de calcio de 594 mg/d (6). En 2017, la IOF publicó una revisión sistemática de la ingesta de calcio global con los últimos datos mundiales disponibles de 74 países, de los 195 actuales, e incluyó en su mayoría, estudios no representativos de todo un país o basados en encuestas antiguas, determinando rangos mundiales de ingesta de calcio diaria que varían desde 175 a 1233 mg/día. El país con el promedio más alto en aquel año fue Islandia con 1233 mg/día, mientras que la nación con el promedio más bajo fue Nepal, con 175 mg/día. En Estados Unidos la ingesta fue de 934 mg/día, por encima de Canadá, con 787 mg/día, y México, con 805 mg/día. El promedio más bajo de ingesta fue para los países suramericanos, entre 400 y 700 mg/día; en el primer lugar aparece Chile, con 702 mg/día, seguido por Brasil, con 505 mg/día, Bolivia, con 458 mg/día, Argentina, con 427 mg/día, Ecuador, con 384 mg/día, y Colombia, en el último lugar, con 297 mg/día. Solo los países del norte de Europa tienen un promedio >1000 mg/día (2).

Recientemente, en Colombia hemos contado con dos estudios observacionales, descriptivos, de corte transversal. Uno fue realizado en 5 ciudades (Pereira, Medellín, Bogotá, Cali y Bucaramanga), mientras que el otro se desarrolló en Bogotá. El primero contó con 179 participantes y describió la ingesta de calcio promedio de 601 mg/día; el grupo con menor consumo estaba entre los 30 y 34 años, con 553 mg/día y el de mayor consumo de 35 a 39 años, con 972 mg/día (8). El segundo estudio fue desarrollado en Bogotá y tuvo 450 participantes, de quienes se obtuvo un valor promedio de ingesta de 724,5 mg/día, siendo mayor en el sexo masculino (731,5 mg/día), en

comparación con el femenino (717,5 mg/día), así como más alto cuanto más elevado era el estrato social (9).

Propiedades nutricionales de los lácteos

La leche y sus derivados son alimentos que contienen nutrientes esenciales en las diferentes etapas de la vida. Por tanto, su ingesta se refleja de forma positiva en la salud y el bienestar de los seres humanos. El valor nutricional de los lácteos es variable de acuerdo con el tipo de producto que se consuma, pero, en general, estos contienen los siguientes componentes:

- **Proteína:** se encuentra en una cantidad cercana a 3 g/100 mL en la leche entera, mientras que en el yogur griego alcanza los 6 g/100 mL. Los lácteos contienen diferentes tipos de proteína, pero su mayor componente es la caseína, la cual facilita la absorción del calcio (10, 11).
- **Carbohidratos:** los lácteos contienen lactosa, la cual, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), no genera efectos adversos al tratarse de un azúcar natural. En la leche entera, se encuentra una cantidad cercana a 4,7 g de lactosa/100 mL, y en los lácteos fermentados, como los yogures o los quesos, disminuye la concentración de lactosa o no está presente. Por tanto, las personas intolerantes a ella pueden consumir este tipo de productos (10, 11).
- **Grasa:** la cantidad de esta es variable de acuerdo con el tipo de lácteo, ya que se pueden encontrar enteros, descremados o semidescremados. La leche contiene ácidos grasos de cadena corta, que por su fácil absorción favorecen su digestibilidad. Además, son una fuente de energía con una menor tendencia a ser almacenados en el tejido adiposo. La leche contiene también ácidos grasos saturados e insaturados (11, 12).
- **Minerales y vitaminas:** la leche y sus derivados reúnen condiciones óptimas de asimilación, tales como una ligera acidez (todavía mayor en el yogur), la presencia de proteínas y un buen equilibrio con el aporte de fósforo. Al contrario de otras bebidas derivadas de vegetales, la leche presenta una alta calidad nutricional no solo determinada por su contenido alto de calcio, sino también de fósforo, magnesio, zinc, yodo y selenio, y de vitaminas como la A, D y el complejo B, especialmente la vitamina B₁₂ (11, 12).
- **Agua:** ayuda en la hidratación del organismo y su función consiste en distribuir los componentes del lácteo.

De otro lado, la leche se encuentra disponible en diferentes presentaciones:

- **Entera:** es a la que no se le ha realizado ningún tipo de reducción en el contenido de grasa y contiene entre el 3 y el 3,5 % de grasa por cada 100 mL.
- **Semidescremada:** se ha disminuido el contenido de grasa (aproximadamente en un 50 %) y contiene entre el 1,5 y el 2 % de grasa por cada 100 mL.

- **Descremada:** tiene menos del 0,5 % de grasa por cada 100 mL.
- **Deslactosada:** es a la que se le adiciona la enzima lactasa, con el fin de mejorar la digestibilidad en personas con intolerancia a la lactosa. Esta leche tiene un sabor dulce, debido al desdoblamiento de la lactosa mediante la lactasa adicionada y no a que contengan azúcar adicional.
- **Deslactosada-descremada:** es de mejor digestibilidad por ser deslactosada y tiene menos del 0,5 % de grasa por cada 100 mL (13, 14).

Con respecto a los quesos, su aporte nutricional está dado principalmente por proteína, grasa y calcio. Dicho valor nutricional puede variar de acuerdo con el tipo de leche utilizada (vaca, oveja, búfala) y con el proceso de elaboración y maduración, y se pueden clasificar por:

- **Consistencia**
 - Quesos blandos (contienen hasta un 80 % de agua): *cottage*, requesón, *brie*, *camembert*.
 - Quesos duros (solo un 30 % de agua): parmesano, gruyere, emmental, *provolone*.
- **Contenido graso**
 - Queso doble crema: mínimo el 60 % de grasa.
 - Queso graso: 40-45 % de grasa.
 - Queso semigraso: 25-40 % de grasa.
 - Queso magro: máximo del 25 % de grasa.
- **Grado de maduración**
 - Quesos curados.
 - Quesos semicurados.

Los quesos duros contienen 240 mg de calcio por cada 30 g de porción, mientras que los blandos cuentan con 240 mg por cada 60 g de porción. Una porción de 60 g de queso *mozzarella*, que es semigraso, contiene 242 mg de calcio, y el queso crema, 180 mg de calcio por cada 30 g de porción (15).

Es importante aclarar que los lácteos en los cuales se realiza un proceso de descreme o una modificación en algún otro tipo de nutriente, aportan la misma cantidad de calcio que los enteros (12-14). En vista de las propiedades descritas de los lácteos, puede afirmarse que estos son útiles durante toda la vida, a fin de garantizar la presencia de un alimento completo y que es, por excelencia, fuente de calcio, lo que repercute en la conservación de la masa ósea y en la prevención de la osteoporosis (12-14).

Sin embargo, con el paso del tiempo, los patrones dietarios han variado y se han encontrado cambios en la tendencia de consumo de productos lácteos. Así, la popularidad de las bebidas azucaradas y jugos de frutas puede influir en la sustitución de la ingesta de leche. Según los datos del *Continuing Survey of Food Intakes by Individuals* (CSFII), entre 1994 y 1996, por cada 30 mL de reducción en consumo de leche en niños de 5-18 años, hay un aumento de 126 mL en la ingesta de bebidas

azucaradas, con un incremento neto de 31 kcal y una pérdida de calcio de 34 mg por cada 30 mL de leche desplazada (16).

Biodisponibilidad de los lácteos

Los lácteos son alimentos complejos que aportan una gran variedad de nutrientes. Los derivados lácteos tienen un contenido nutricional diferente que está condicionado por el tipo y la composición de la leche empleada, así como por el proceso de elaboración al que haya sido sometida para obtener el producto final (17).

En los quesos, el contenido de minerales es mayor que en la leche, especialmente en los maduros, por su menor cantidad de agua. La biodisponibilidad de los minerales puede aumentarse con la elaboración de los lácteos, es así como en leches fermentadas, debido a la acidez del medio, algunos minerales como hierro, cobre y zinc pueden formar sales parcialmente solubles, y los mayoritarios como calcio, fósforo y magnesio, presentes en la fase coloidal, pasan a la fase soluble, lo que facilita su absorción. Asimismo, las enzimas microbianas hidrolizan la proteína láctea, lo cual contribuye a la formación de complejos entre péptidos, aminoácidos y iones como calcio, magnesio y fósforo, facilitando su absorción (17).

La biodisponibilidad del calcio está condicionada por otros factores que pueden aumentarla o disminuirla. En este sentido, los lácteos tienen características únicas que los diferencian de otros alimentos o de los suplementos, y que son importantes para garantizar la absorción de este mineral en condiciones fisiológicas desfavorables. Debido a que está unido a péptidos y proteínas, es más probable que el calcio de la leche se mantenga en solución cuando el pH es desfavorable, como la aclorhidria (17). Bajo condiciones de dieta normales, cerca del 30-40 % del calcio contenido en la leche y el queso es absorbido en el intestino, ya sea por transporte dependiente de la vitamina D a través del duodeno, difusión facilitada o influencia de la lactosa en el intestino delgado distal, por vía paracelular. Solo el 28-30 % del calcio contenido en los cereales se absorbe a partir de los cereales fortificados (18, 19).

Por otro lado, el calcio puede ser absorbido en ausencia de vitamina D gracias a la influencia de otros elementos como lactosa o lactoalbúmina. Los productos lácteos no contienen fitatos, oxalatos, ácidos urónicos o polifenoles presentes en los alimentos de origen vegetal y que dificultan la absorción del calcio. Además, el efecto hipercalcémico de las proteínas lácteas se compensa por la acción hipocalcémica del fósforo y potasio (17). Las fuentes vegetales de calcio pueden ser menos biodisponibles, aunque no se ha observado un mayor riesgo de fracturas en la población vegana. En un estudio que comparó la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de salud ósea de omnívoros, ovolactovegetarianos y veganos sanos sin obesidad, se encontró que la DMO estaba reducida en los grupos de individuos que no consumían carne, en un porcentaje

del 4-5 % aunque sin significancia estadística, mientras que la excreción de calcio en 24 horas fue significativamente mayor en los consumidores de carne, en comparación con los vegetarianos (18). Aunque es posible cubrir las recomendaciones de calcio con una dieta exenta de lácteos, la mayoría de los estudios coinciden en afirmar que su eliminación total dificulta cubrir adecuadamente la ingesta recomendada en todos los grupos de edad y, al mismo tiempo, comprometer el aporte de otros nutrientes esenciales (17).

Así pues, los lácteos son una fuente fundamental de calcio y proporcionan del 55 al 70 % del calcio dietario, así como el 20-28 % de los requerimientos de proteína de alta calidad, con péptidos y factores bioactivos que tienen efecto en el crecimiento según la edad del consumidor. La porción lipídica de los productos lácteos suple energía y ácidos grasos esenciales y no esenciales (17, 19). Uno de los posibles beneficios del consumo de leche contra el riesgo de fractura puede estar asociado al aumento de las concentraciones sanguíneas del factor de crecimiento similar a la insulina (*Insulin-like Growth Factor-1*, IGF 1), relacionado con el alto contenido proteico de la leche, lo cual favorece la ganancia de masa muscular y ósea (20, 21).

¿El consumo de lácteos mejora la DMO en los adultos?

Existe controversia entre las diversas revisiones y los metaanálisis acerca del consumo de lácteos para aumentar la DMO y disminuir el riesgo de fractura; por esta razón, existe cierto grado de dificultad en la realización e interpretación de dichos estudios por varios motivos, entre ellos el número de participantes, la medición de desenlaces, la variación del consumo de calcio entre cada estudio, los diferentes puntos de corte de DMO, el uso concomitante de suplementos, la variabilidad genética de las poblaciones, la masa muscular, la fuerza y la actividad física, entre otros.

El mecanismo propuesto para que la ingesta de calcio mejore la salud ósea ocurre a través del aumento en la DMO, la cual es un indicador del riesgo de fractura. En un metaanálisis publicado en 2015, se observó que el aumento del consumo de calcio a partir de la dieta incrementó la DMO en un 0,7-1,8 % luego de dos años a nivel de columna lumbar, cuello femoral, cadera total y cuerpo total, sin encontrar efecto en antebrazo ni una relación entre dosis-respuesta (22). Si extrapolamos estos resultados a la reducción del riesgo de fractura, se estima que por cada 1-2 % de ganancia de masa ósea, se reduce entre un 5-10 % el riesgo de fractura en los sitios analizados (22).

En un metaanálisis publicado en 2018 que incluyó a 175 060 participantes, se estudió el efecto de varios patrones dietarios sobre la DMO y las fracturas. Las dietas a base de lácteos, frutas, verduras, cereales, carnes magras y leguminosas se asociaron con mayor DMO y menor riesgo de fracturas en adolescentes y adultos mayores, por otra parte, en aquellos es-

tudios en los que se consideró un patrón alimentario no saludable, caracterizado por carnes procesadas, gaseosas, granos refinados, comidas rápidas y azúcares, se observó una menor DMO entre los adultos mayores (23).

En un estudio que incluyó a 80 mujeres adolescentes de la secundaria de Sheffield (Inglaterra), con un promedio de ingesta del calcio de la leche de 1125 mg/día, un grupo control con 746 mg/día y una referencia de consumo de calcio para el Reino Unido de 800 mg/día en niñas de esta de edad, se encontró una ganancia del 17,6 % de masa ósea corporal total en el grupo de mayor ingesta de leche frente al 15,7 % en el grupo control; este hallazgo se asoció al efecto del IGF-1 sobre la formación ósea, el cual es estimulado por los lácteos (24).

Por otro lado, un estudio de corte transversal, que incluyó a 2094 habitantes de 70 años de Umeå (Suecia), evaluó la tibia y el radio no dominantes mediante DXA y tomografía cuantitativa periférica (*Peripheral Quantitative Computed Tomography*, pQCT) y no se observó una asociación entre la cantidad de productos lácteos ingeridos y la DMO volumétrica trabecular y cortical, ni con el grosor cortical en la tibia y en el radio, concluyendo que existe una correlación positiva débil del consumo de lácteos con el área transversal trabecular y cortical en la tibia (25).

Para finalizar, una revisión sistemática reciente que tuvo en cuenta los metanálisis anteriores, encontró que el calcio proveniente de los productos lácteos, con y sin vitamina D, afecta positivamente la mineralización ósea en niños y adultos con una ingesta basal baja de calcio. Según los estudios que compararon el consumo de lácteos frente al de suplementos de calcio, no se halló mayor ganancia de DMO en este último, en relación con el primero (26).

¿El consumo de lácteos reduce el riesgo de fracturas por fragilidad en los adultos?

Los estudios sobre el consumo de calcio en la dieta, en cuanto a su efecto en la densidad mineral o marcadores de resorción óseos muestran resultados benéficos de este elemento sobre la salud de los huesos. Sin embargo, la relación entre la ingesta de lácteos y la disminución en el riesgo de fractura es aún controvertida y contradictoria (27).

Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis elaborado en 2009, y actualizado en 2014, incluyó 53 trabajos que contaron con 91 791 participantes. En ellos, se utilizó la vitamina D (con o sin calcio), calcitriol o alfacalcidol, y se encontró que la vitamina D sola no es efectiva en la prevención de una fractura de cadera (11 estudios: 27 693 participantes; riesgo relativo [RR]: 1,12; intervalo de confianza [IC], 95 %: 0,98-1,29) o de cualquier nueva fractura (15 estudios: 28 271 participantes; RR: 1,03; IC, 95 %: 0,96-1,11). Dentro de este contexto, la vitamina D con calcio mostró generar una pequeña disminución del riesgo de fractura de cadera, así como una

reducción significativa en la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales. Esto sugiere que aquellos con un mejor índice de ambos nutrientes tienden a contar con un menor riesgo de fracturas (9 estudios: 49 853 participantes; RR: 0,84; IC, 95 %: 0,74-0,96). En este sentido, el consumo de lácteos mejora el aporte de calcio y favorece la ingesta de vitamina D, dado que muchos de estos productos son fortificados (28).

Un metaanálisis publicado en 2007, en el que se incluyeron 29 ensayos clínicos controlados aleatorizados, con una muestra de 63 897 individuos mayores de 50 años, concluyó que la suplementación con 1200 mg de calcio, en conjunto con 800 UI de vitamina D al día, previno las fracturas y disminuyó la pérdida de masa ósea en este subgrupo de población. Esto indica que existe un efecto sinérgico entre ambos nutrientes presentes en los productos lácteos, con una disminución del riesgo de fractura del 24 % ($p < 0,0001$). También se encontró un mayor efecto en individuos con baja ingesta basal de calcio (< 700 mg/d), con un RR de 0,80 frente a 0,95 ($p = 0,008$) (29).

Entre tanto, una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes evaluaron la relación entre el consumo de leche y el riesgo de fracturas. Además, se valoró la aparición de fracturas de cadera como desenlace principal en hombres y mujeres de 47 a 71 años, para lo cual la media de seguimiento varió entre 3 y 26 años, en poblaciones de Estados Unidos, Escandinavia y Japón. También se realizó la evaluación de cohortes de otras regiones del mundo (Europa, Australia y Canadá). Estos estudios contaron con 270 251 participantes que sumaron 3769 fracturas. En ellos, no se encontró una asociación entre el consumo de leche y la fractura de cadera. Sin embargo, cuando se excluyó uno de los estudios suecos y se disminuyó la heterogeneidad de los trabajos incluidos, se observó una disminución del riesgo significativo de 5 % para fractura de cadera por vaso de leche diario. Asimismo, los resultados mostraron que en la población de mujeres (6 estudios: 195 102 mujeres y 3574 fracturas de cadera) no hubo una asociación general entre la ingesta total de leche y el riesgo de fractura de cadera (RR agrupado por vaso de leche por día: 0,99; IC, 95 %: 0,96-1,02; prueba Q, $p = 37$) y en los hombres (3 estudios: 75 149 participantes y 195 fracturas de cadera), el RR agrupado por vaso de leche diario fue de 0,91 (IC, 95 %: 0,81-1,01). No hubo entonces una asociación general entre la ingesta de leche y el riesgo de fractura de cadera en las mujeres, pero en los hombres es necesario obtener más datos (30).

Por otro lado, el metaanálisis de Kanis y colaboradores, que incluyó 6 cohortes prospectivas en 2005, no halló una relación significativa entre el bajo consumo de leche y el riesgo de fractura de cadera. No obstante, el elemento de recolección sobre la ingesta baja de leche tuvo poco o ningún valor en las estrategias de detección de casos (31). En contraste, el metaanálisis de Bian y colaboradores, que incluyó 10 estudios de cohortes y 8 estudios de casos y controles, tuvo resultados

discordantes. Por un lado, en los estudios de casos y controles se observó que el consumo de leche se asoció con una disminución promedio del 29 % en el riesgo de fractura de cadera; y, por otra parte, en los estudios de cohorte se encontró que no existe evidencia consistente sobre la relación entre la ingesta de leche y el riesgo de fractura de cadera (32).

Dos grandes cohortes de Estados Unidos, el estudio de salud de enfermeras (*Nurses Health Study*, NHS) en mujeres (con un tiempo medio de seguimiento de 20,8 años) y el estudio de seguimiento de profesionales de la salud (*Health Professionals Follow-up Study*, HPFS) en hombres (con un tiempo medio de seguimiento de 17,5 años) examinaron el consumo a largo plazo de leche y de otros productos lácteos, en relación con el riesgo de fractura de cadera. Estos trabajos hallaron que una elevación en el consumo de leche en adultos mayores se asoció con un menor riesgo de fractura de cadera de 8 % por cada porción de leche por día (RR: 0,92; IC, 95 %: 0,87-0,97) (33).

Según la cohorte de Framingham, con 764 adultos con una edad promedio de 77 años, una mayor ingesta de leche (más de 1 vaso de leche por día) y leche más yogur disminuyó el riesgo de fractura de cadera en un 40 % en comparación con la ausencia de ingesta (34).

En 1997, un metaanálisis que incluyó 16 estudios concluyó que una ingesta de calcio de 1000 mg/día a partir de suplementos o dieta reducía el riesgo de fractura en un 34 y un 24 %, respectivamente (*odds ratio* [OR]: 0,96; IC, 95 %: 0,93-0,99) (35).

Estudios desarrollados en el sur de Europa observaron un mayor riesgo de fracturas en personas con bajo consumo de leche y queso (baja ingesta de calcio), pero no una reducción del riesgo en aquellas con una ingesta por encima del promedio. Así, en poblaciones con alto riesgo de fractura osteoporótica existe un umbral de incremento de riesgo de fractura que oscila entre 400 y 500 mg/d de ingesta de calcio. Sin embargo, no hay un beneficio adicional asociado con un consumo por encima de lo recomendado (36).

Una posible explicación sobre las contradicciones entre los estudios puede ser la presencia de diversos factores de confusión y el riesgo de sesgos. Estos aspectos son difíciles de controlar, ya que no hay una sola herramienta de recolección de datos y muchos investigadores requieren de autoinformes que podrían no estimar realmente el consumo de calcio en cada individuo, lo que contribuye a la alta heterogeneidad en los resultados. Además, es importante considerar la ingesta de leches fortificadas que pueden afectar la salud ósea, como lo demuestra el estudio de Kruger en el que la leche fortificada disminuyó los marcadores de recambio óseo e incrementó la DMO en el cuello femoral (37). En los diferentes estudios se presentan sesgos como: la ingesta previa de calcio, la menopausia temprana, el tabaquismo, los malos hábitos alimentarios y el sedentarismo. En suma, en estos trabajos no se ha comprobado que el consumo de lácteos aumente el riesgo de fracturas por fragilidad y, por el contrario, sí podría prevenirlas (27).

¿Existe riesgo cardiovascular con el consumo de lácteos?

Una gran controversia se suscita a nivel mundial al evaluar el papel de la dieta, los hábitos de vida y su contribución en el proceso salud-enfermedad. Numerosos estudios y metaanálisis han evaluado qué compuestos de la dieta generan un impacto positivo o negativo en el riesgo de presentar desenlaces cardiovasculares adversos, partiendo de la premisa epidemiológica que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte e incapacidad a nivel mundial. Por supuesto, la leche y sus derivados no han escapado a dichos escrutinios, y como fuente alimenticia de gran parte de la población ha sido objeto de debate al respecto. A fin de poner en contexto la discusión sobre la leche y el riesgo cardiovascular, se revisó la composición nutricional de este alimento, encontrando que el 20 % del contenido proteico de la leche corresponde a las proteínas del suero, las cuales están integradas por aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina), mientras que las proteínas insolubles —que representan el 80 %— están constituidas por las caseínas, que contienen histidina, metionina y fenilalanina. Estos aminoácidos son de alto valor biológico y tienen propiedades antimicrobianas, antihipertensivas, antitrombóticas e inmunomoduladoras (38). En esa medida, las propiedades antihipertensivas de la leche y sus derivados se asocian a péptidos procedentes de la caseína, los cuales inhiben la enzima convertidora de angiotensina y pueden obtenerse de la leche agria y el queso suizo (38, 39). Con respecto a las propiedades antitrombóticas, ciertos péptidos derivados de la hidrólisis enzimática de la caseína tienen similitud estructural con la cadena del fibrinógeno humano. Entre estos péptidos se halla la casoplatelina, que inhibe la agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (*adenosine diphosphate*, ADP) y la unión al fibrinógeno (40).

De otro lado, el contenido graso de la leche es una de las cuestiones que despierta especial interés en el debate alrededor de su papel en el riesgo cardiovascular. Así, la leche tiene una alta cantidad de grasas saturadas (70 %) que se han asociado a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (41) y sus efectos parecen mediados, principalmente, por el aumento en las concentraciones y mayor oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (*Low Density Lipoproteins*, LDL). En contraposición, se ha demostrado que los ácidos láurico y esteárico (este último es un componente de los ácidos grasos saturados de la leche) disminuyen los niveles de colesterol total y aumentan las lipoproteínas de alta densidad (*High Density Lipoproteins*, HDL), lo que genera una acción protectora a nivel cardiovascular (40, 42, 43). Además de ello, los ácidos grasos insaturados y polinsaturados, tales como el oleico, el linoleico y α -linolénico, han demostrado tener propiedades antiarrítmicas, antiinflamatorias, antitrombóticas e hipolipemiantes, documentadas en estudios clínicos como el GISSI

Prevenzione (43). Esto es importante de considerar, dado que los lácteos y sus derivados aportan el 70 % del ácido linoleico ingerido a diario.

Así pues, para zanjar la discusión sobre el contenido graso en la dieta y el riesgo cardiovascular, es fundamental mencionar el estudio PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*), que es una cohorte con 135 335 individuos de 18 países, entre los 35-70 años, con una mediana de seguimiento de 7,4 años, con un registro de ingesta diario de alimentos mediante cuestionarios validados de alimentación. Durante el seguimiento, se reportaron 5796 muertes, así como 4784 eventos de enfermedades cardiovasculares mayores, y se determinó que la ingesta de grasas se asoció con un menor riesgo de mortalidad general, 24 % para grasas saturadas (principal componente de la leche) y 21 % menor riesgo de muerte por causa de accidentes cerebrovasculares, sin documentarse un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio o de muerte por enfermedad cardiovascular asociado (44).

Asimismo, el estudio de Rotterdam examinó la relación existente entre la ingesta de lácteos y la hipertensión incidental. Dicho trabajo se realizó en 2245 participantes mayores de 55 años, con datos de la dieta y la presión arterial, y con un seguimiento de 2 años. Como resultado, se reportó una reducción del 20 % en la incidencia de la hipertensión asociada con el consumo de lácteos bajos en grasa (45).

También hay datos controvertidos alrededor de la asociación del consumo de leche y el riesgo cardiovascular. En primer lugar, se halló el estudio ATBC (*Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention*), realizado por Larsson y colaboradores (46). Dicho trabajo documentó una relación positiva entre la ingesta de leche entera y el riesgo de hemorragia intracerebral.

En contraposición, existen metanálisis y revisiones sistemáticas que han documentado una asociación inversa débil entre la ingesta de leche y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, sin que se deleve una relación significativa entre su consumo y el riesgo de accidente cerebrovascular o enfermedad coronaria (47). Estos hallazgos han sido respaldados en grandes cohortes como la de Caerphilly (Gales), en la que se reportó una discreta disminución del riesgo cardiovascular (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico) (48).

Intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa se refiere a los síntomas resultantes de su ingestión como flatos, distensión abdominal y diarrea, los cuales pueden producirse por causas genéticas o adquiridas, así como por infecciones intestinales, enfermedades inflamatorias intestinales o cirugías del intestino delgado. En este contexto, las personas con lactasa no persistente son aquellas con declinación natural en la actividad de la lactasa a menos de 10 µg de tejido, lo cual produce una habilidad míni-

ma en los adultos para digerir la lactosa (49). Entre tanto, en los niños menores de 4 años, la deficiencia de lactasa es casi nula; por tal razón, es importante aprovechar esta ventana de tiempo para lograr el mayor consumo y el depósito de calcio en los huesos (50). Después de esta edad, la decisión de retirar los lácteos de la dieta ya sea porque se presentan síntomas de intolerancia a la lactosa, por recomendación médica o por elección personal, dificulta a las personas alcanzar el aporte de calcio y de proteína necesario.

Una opción válida en estos casos es incluir alimentos lácteos con un bajo contenido de lactosa o evitar el consumo de dosis elevadas de lactosa en una sola toma debido a que ingerir porciones más pequeñas, repartidas a lo largo del día, no produce síntomas gastrointestinales en la mayoría de las personas, lo que permite un mejor manejo desde el punto de vista nutricional (51). Aunque en el mercado existen productos a base de almendras o soya que intentan simular la composición de los productos lácteos, el aporte de calcio y proteína de estas bebidas (mal llamadas leches) es inferior al de los lácteos en 3-10 veces (7, 51).

Por otra parte, la leche deslactosada que se encuentra en el mercado ha sido elaborada mediante un proceso en el cual el líquido pasa a través de un reactor que contiene a-galactosidasas microbianas. La enzima en el reactor digiere la lactosa en sus componentes monosacáridos: la glucosa y la galactosa. La primera tiene un poder edulcorante más alto que la lactosa original, lo cual permite que estos productos sean más dulces. El proceso de digestión de la lactosa no es totalmente eficiente, debido a que la actividad de las a-galactosidasas microbianas se inhibe por la acumulación de glucosa o galactosa. Este proceso de inhibición competitiva, causada por los productos de la reacción, es común en la mayoría de las enzimas y constituye un mecanismo de control natural de la actividad enzimática. Por tanto, el grado de hidrólisis de una gran parte de las leches deslactosadas disponibles en el mercado es del 70-85 %, razón por la cual, en realidad, contienen menos lactosa que la leche original (51). En la **Tabla 2** pueden observarse productos deslactosados y algunos derivados lácteos que contienen una menor cantidad de lactosa (49).

La adaptación colónica dada por la microbiota intestinal, a partir de los efectos prebióticos o probióticos, permite que aquellos individuos con lactasa no persistente consuman una mayor cantidad de productos lácteos (52). Los probióticos son microorganismos vivos que, al ser consumidos en las cantidades adecuadas, aportan resultados benéficos sobre la salud. Entre tanto, los prebióticos son carbohidratos mal digeridos, los cuales, al llegar al colon, son selectivamente metabolizados mediante la fermentación por cepas lácticas específicas, por lo que se producen bacterias (bifidobacterias y lactobacilos) que ejercen efectos digestivos positivos (52).

La microbiota del adulto es relativamente estable. No obstante, algunos factores como el consumo de antibióticos,

ciertas enfermedades y la ingesta de dietas con alimentos muy refinados pueden alterar la flora intestinal. En el caso de las personas con intolerancia a la lactosa, se ha estudiado la relación entre el consumo de probióticos, presentes principalmente en el yogur, y la disminución de los síntomas. Asimismo, estudios *in vitro* han encontrado que el consumo de lactosa se asocia con el aumento de lactobacilos y bifidobacterias, lo cual determina el papel de la leche como prebiótico.

Tabla 2. Contenido de lactosa y calcio en algunos productos lácteos

Producto lácteo/porción	Contenido de lactosa (g)	Contenido de calcio (mg)
Leche entera: 1 taza	12,8	276
Yogur entero o descremado: 1 taza	8,4	448
Leche descremada: 1 taza	12,2	285
Helado de vainilla: 1 taza	4,9	92
Queso cheddar: 30 g	0,07	224
Queso suizo: 30 g	0,02	224
Queso cottage: 1 taza	1,4	135

Modificado de la referencia 40.

Recomendaciones

Los productos lácteos representan una buena fuente de calcio, dada su concentración, su alta tasa de absorción y su bajo costo relativo. Además, los lácteos proveen más proteína, calcio, magnesio, potasio, zinc y fósforo por caloría que cualquier otro alimento. Por tanto, el consumo de 3 a 4 porciones de lácteos por día permitiría alcanzar la recomendación de ingesta diaria de calcio.

Así, la leche y sus derivados pueden considerarse como componentes de una dieta equilibrada, ya que los nutrientes aportados por estos (grasas, calcio, proteínas, vitaminas y oli-

goelementos) contribuyen a suplir otros alimentos que el organismo necesita, lo cual constituye un impacto positivo para la salud ósea.

Ante la presencia de intolerancia a la lactosa, la educación nutricional es clave para evitar el abandono definitivo de los lácteos. En este punto, pueden considerarse otras opciones válidas y efectivas a fin de minimizar el impacto de la lactosa no persistente; entre estas, la leche deslactosada, el fraccionamiento de los alimentos lácteos durante el día y el consumo de lácteos bajos en lactosa, pero ricos en probióticos, como los yogures.

Hasta el momento, con la evidencia disponible, la recomendación de incluir lácteos como parte de una alimentación balanceada ha mostrado beneficio en todas las etapas de la vida, ya que su ingesta aumenta la DMO, especialmente en los niños durante la etapa de ganancia de masa ósea. Además, los lácteos disminuyen el riesgo de fracturas por osteoporosis en los adultos mayores de 50 años y en las mujeres posmenopáusicas.

En consecuencia, incrementar la ingesta de calcio dietario parece ser más beneficioso en poblaciones con bajo consumo basal de este mineral. Las personas que ingieren lácteos como parte de su alimentación habitual han mostrado tener patrones nutricionales más saludables, los cuales podrían favorecer una buena salud ósea.

En Colombia, los últimos datos estadísticos evidencian un déficit de ingesta nutricional de calcio. Por tanto, se deben implementar estrategias desde las sociedades médicas científicas y el gobierno nacional que apunten a la ejecución de políticas de salud pública encaminadas a mejorar el consumo de este mineral en nuestra población.

Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés

El presente documento se desarrolló con recursos provenientes del fondo de investigación de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM). Los autores de este manuscrito no recibieron honorarios de ACOMM, ni de alguna otra entidad, por su participación en él. Tampoco declaran conflicto de interés, excepto la licenciada María Clara Obregón, quien ha prestado asesorías y consultorías para Alpina.

Referencias

1. Pu F, Chen N, Xue S. Calcium intake, calcium homeostasis and health. *Food Science and Human Wellness*. 2016;5(1):8-16.
2. Balk EM, Adam GP, Langberg VN, Earley A, Clark P, Ebeling PR, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3315-3324.
3. Beto JA. The role of calcium in human aging. *Clin Nutr Res*. 2015;4(1):1-8.
4. Bauer DC. Calcium Supplements and Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 2013;369:1537-1543.
5. World Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
6. World Osteoporosis Day [internet]. Survey results infographic [actualizada el 19 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://worldosteoporosis-day.org/about-osteoporosis>.
7. International Osteoporosis Foundation [internet]. Calcium calculator [actualizada el 19 de octubre de 2015]. Disponible en: <https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>
8. Arenas H, Arias D, López V. Estamos en deuda con el calcio: determinación de consumo diario de calcio en Colombia. En: XV Congreso Colombiano de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Pereira, Colombia; 2019.
9. Coy A, Medina A, Rivera A, Sánchez P. Calcium intake in Colombia: are we still in deficit? *Arch Osteoporos*. 2020;15(71):3-6.
10. Instituto Colombiano del Bienestar Familiar (ICBF). Tabla de composición de alimentos colombianos 2015. Bogotá: ICBF; 2015.
11. Instituto Colombiano del Bienestar Familiar (ICBF). Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 ENSIN: Resumen ejecutivo ENSIN 2010. Bogotá: ICBF; 2010.

12. Sánchez MA, Murray RS, Montero J, Marchini M, Iglesias R, Saad G. Importancia de la leche y sus potenciales efectos en la salud humana/Revisión. Actualización en Nutrición. 2020;21(2):50-64.
13. Natursan [internet]. Tipos y variedades de leche [actualizada el 30 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.natursan.net/tipos-y-variedades-de-leche/>
14. Plaza J, Valero T, Varela G y Gil A. Fundación Española de la Nutrición (FEN); Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). La leche como vehículo de salud para la población: calcio y sus determinantes en la salud de la población española. Madrid: Editorial FEN y FINUT; 2017. p. 1-59.
15. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):53-8.
16. Dror DK, Allen LH. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. Nutr Rev. 2014;72(2):68-81.
17. Moreno LA, Cervera P, Ortega RM, Díaz JJ, Baladia E, Basulto J, et al. Evidencia científica sobre el papel del yogur y otras leches fermentadas en la alimentación saludable de la población española. Nutr Hosp. 2013;28(6):2039-2089.
18. Knurick JR, Johnston CS, Wherry SJ, Aguayo I. Comparison of correlates of bone mineral density in individuals adhering to lacto-ovo, vegan, or omnivore diets: a cross-sectional investigation. Nutrients. 2015;7(5):3416-3426.
19. Rozenberg S, Body JJ, Bruyère O, Bergmann P, Brandi ML, Cooper C, et al. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs--A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Calcif Tissue Int. 2016;98(1):1-17.
20. Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. Am J Clin Nutr. 2014;99(5 Suppl):1256S-62S.
21. Rizzoli R, Biver E. Effects of Fermented Milk Products on Bone. Calcif Tissue Int. 2018;102(4):489-500.
22. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2015;351:h4183.
23. Denova-Gutiérrez E, Méndez-Sánchez L, Muñoz-Aguirre P, Tucker KL, Clark P. Dietary Patterns, Bone Mineral Density, and Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2018;10(12):1922.
24. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. BMJ. 1997;315(7118):1255-1260.
25. Hallkvist OM, Johansson J, Nordström A, Nordström P, Hult A. Dairy product intake and bone properties in 70-year-old men and women. Arch Osteoporos. 2018;13(1):9.
26. van den Heuvel EGHM, Steijns JMJM. Dairy products and bone health: how strong is the scientific evidence? Nutr Res Rev. 2018;31(2):164-178.
27. Fardellone P. The effect of milk consumption on bone and fracture incidence, an update. Aging Clin Exp Res. 2019;31(6):759-764.
28. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(4):CD000227.
29. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. 2007. The Lancet. 2007;370(9588):657-666.
30. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Kanis JA, Orav EJ, Staehelin HB, et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Bone Miner Res. 2011;26(4):833-9.
31. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. Osteoporos Int. 2005;16(7):799-804.
32. Bian S, Hu J, Zhang K, Wang Y, Yu M, Ma J. Dairy product consumption and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2018;18(1):165.
33. Feskanich D, Meyer HE, Fung TT, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC. Milk and other dairy foods and risk of hip fracture in men and women. Osteoporos Int. 2018;29(2):385-396.
34. Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, Kiel DP, Casey VA, Hannan MT. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. J Bone Miner Res. 2014;29(8):1756-1762.
35. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 1997;12(9):1321-1329.
36. Prentice A. What are the dietary requirements for calcium and vitamin D? Calcif Tissue Int. 2002;70(2):83-88.
37. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. BMJ. 2014;349:g6015.
38. Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. Nutrition. 2014;30(6):619-627.
39. Mills S, Ross RP, Hill C, Fitzgerald GF, Stanton C. Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. International Dairy J. 2011;21(6):377-401.
40. Jollès P, Lévy-Toledano S, Fiat AM, Soria C, Gillesse D, Thomaidis A, et al. Analogy between fibrinogen and casein: Effect of an undecapeptide isolated from rc-casein on platelet function. 1986;158(2):379-382.
41. LaRosa JC, Hunnigake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. Circulation. 1990;81(5):1721-33.
42. Fedáčko J, Pella D, Mechřírová V, Horváth P, Rybár RP, Varjassová P, Vargová V. ω -3 PUFAs-From dietary supplements to medicines. Pathophysiol. 2007;14(2):127-132.
43. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 1999;354(9177):447-455.
44. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2017;390(10107):2050-2062.
45. Engberink MF, Hendriksen MA, Schouten EG, van Rooij FJ, Hofman A, Witteman JC, et al. Inverse association between dairy intake and hypertension: the Rotterdam Study. Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1877-83.
46. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dairy foods and risk of stroke. Epidemiology. 2009;20(3):355-360.
47. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, Engberink MF, Willett WC, et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2011;93(1):158-71.
48. Elwood PC, Strain JJ, Robson PJ, Fehily AM, Hughes J, Pickering J, et al. Milk consumption, stroke, and heart attack risk: evidence from the Caerphilly cohort of older men. J Epidemiol Community Health. 2005;59(6):502-5.
49. Lukito W, Malik SG, Surono IS, Wahlqvist ML. From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'. Asia Pac J Clin Nutr. 2015;24 Suppl 1:S1-S8.
50. Torregrosa D, Mendoza E, Varela L, Villarreal J. Bases conceptuales del diagnóstico de intolerancia a lactosa, hipolactasia y mala digestión de lactosa. Salud Uninorte. 2015;31(1):101-117.
51. Rosado JL. Intolerancia a la lactosa. Gac Med Mex. 2016;152 (Suppl-1):67-73.
52. Szilagyi A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. Nutrients. 2015;7(8):6751-6779.

Histotal®

Colecalciferol 25.000UI
en ampolla bebible

Nombre Comercial original
(Bélgica)



Nombre Comercial en Colombia



Presencia Internacional



- ✓ Excelente opción **para pacientes polimedicados.**
- ✓ Puede ser **mezclado** con cualquier líquido
- ✓ Mayor **adherencia al tratamiento.**¹
- ✓ Seguridad y **eficacia.**²
- ✓ Vehículo oleoso que **brinda mejor absorción y mayor biodisponibilidad.**³
- ✓ La ingesta mensual es tan **eficaz** como la ingesta diaria o semanal.⁴
- ✓ Para toda la **familia.**
- ✓ Precio **Económico.**

Material exclusivo para el cuerpo médico

1- Ruyter et al. A phase IV, two-armed, randomized, crossover study comparing compliance with once-a-month administration of vitamin D3 to compliance with daily administration of a fixed-dose combination of vitamin D3 and calcium during two 6-month periods. *Osteoporos Int.* 2015; 26(12): 2863-2868
2- Schleck M et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel Study to Evaluate the Dose-Response of Three Different Vitamin D Treatment Schemes on the 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrients.* 2015; 7(7): 5413-5420.
3- Grassman R, and Tansupriha V. Evaluation of vehicle substance on vitamin D bioavailability: A systematic review. *Mol Nutr Food Res.* 2010 Aug; 54(8):1055-1061.
4- Ish-Shalom S, et al. Comparison of daily, weekly and monthly Vitamin D3 in ethereal dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep; 93(9):3430-5.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diabetes y enfermedad cardiovascular, aspectos actuales de su manejo: la visión del cardiólogo

Diabetes and cardiovascular disease, current aspects of its management: the cardiologist's vision

Ramírez-Ramos CF,¹ Betancur K,¹ Castilla GA,² Saldarriaga S,² Aranzazu-Urbe M,² Ramírez-Méndez DA,³ Herrera-Céspedes E,⁴ Salamanca-Montilla JF,⁴ Martínez CA,¹ Saldarriaga C⁵

¹Departamento de cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica CardioVID, Medellín, Colombia.

²Departamento de medicina interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

³Médico, Universidad Surcolombiana, Medellín, Colombia.

⁴Departamento de medicina interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano y Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

⁵Departamento de cardiología e insuficiencia cardíaca, Universidad Pontificia Bolivariana, Universidad de Antioquia y Clínica CardioVID, Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia: Cristhian Ramírez, MD

Correo electrónico: cristhianramos1989@hotmail.com

Fecha de recepción: 17/02/2020

Fecha de aceptación: 6/05/2020

Resumen

La diabetes es una enfermedad prevalente, con casos en aumento en todo el mundo, y se relaciona de forma directa con otras condiciones entre ellas la obesidad. Así, la diabetes supone un riesgo cardiovascular mayor en aquellos pacientes que la padecen y una vez se manifiesta es la causa más importante de morbimortalidad.

A lo largo de los últimos años, hemos tenido un cambio en el paradigma del manejo de esta condición, razón por la cual se ha soslayado el enfoque glucocéntrico para hacer una aproximación integral al riesgo global y los demás factores asociados. Los estudios recientes han aportado una valiosa información de seguridad cardiovascular, pero lo más interesante es que han demostrado que algunos grupos farmacológicos generan un beneficio adicional en la población con condición cardiovascular. Es tan fuerte el impacto de estos medicamentos que se están posesionando como la estrategia de manejo inicial para la diabetes.

Palabras clave: diabetes mellitus, infarto del miocardio, enfermedades cardiovasculares.

Abstract

Diabetes is a prevalent disease with increasing cases worldwide and related to other conditions such as obesity. This disease imposes a greater cardiovascular risk to patients who suffer from it by causing myocardial infarction, cerebrovascular events and peripheral arterial disease, notable causes of morbidity and mortality.

Over the last years we have had a change in the paradigm of the management of this condition, leaving aside a glucocentric approach to make an integral approximation of the global risk and other associated factors. Recent studies have provided valuable information on cardiovascular safety but the most interesting have shown that some pharmacological groups have an additional benefit in this population with a decrease in cardiovascular conditions, with such an impact that they are being taken as the initial management strategy for this disease.

Keywords: diabetes mellitus, myocardial infarction, cardiovascular diseases.

Introducción

La diabetes mellitus se ha convertido en una de las condiciones más prevalentes en las últimas décadas y ha ido de la mano con la pandemia de obesidad. En la actualidad, la diabetes es la séptima causa de mortalidad en Estados Unidos y el mundo, con 5,2 millones de muertes atribuidas de manera directa y una tasa de 82,4 por cada 100 000 personas (1). Esta enfermedad es un factor de riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares, las cuales contribuyen a que se incrementen las tasas de mortalidad relacionadas.

Según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), todos los tipos de diabetes (1, 2, gestacional) han aumentado globalmente en las últimas décadas, y los casos han pasado de 108 millones (4,7 %) en 1980 a 425 millones en 2017 (8,5 %). Se estima que en 2045 habrá 629 millones de personas con diabetes en el mundo (2). Además de estas alarmantes cifras de prevalencia, la enfermedad aún no se diagnostica en 193 millones de personas en el mundo, de las cuales 120 millones se encuentran en Asia y en el oeste del Pacífico. Esta situación se debe a factores relacionados con el acceso a los cuidados de salud y a la evolución silenciosa de la enfermedad (1).

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (enfermedad coronaria, cerebrovascular, arterial periférica) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas diabéticas (3). Las condiciones comunes que coexisten en pacientes diabéticos (la hipertensión arterial sistémica, dislipidemia) son claros factores de riesgo cardiovascular y el control de estos factores previene o ralentiza la enfermedad aterosclerótica (4).

En 2007, tras la publicación de un metaanálisis que demostró un aumento del riesgo de infarto de miocardio (43 %) y de muerte cardiovascular (5) con el uso de rosiglitazona, las agencias reguladoras de medicamentos consideraron la necesidad de exigir estudios de seguridad cardiovascular, en una población *per se* de alto riesgo, antes de aprobar una nueva molécula (6). Aunque de manera inicial estos experimentos clínicos buscaron lograr un margen seguro de no inferioridad (en comparación con el placebo), cuando se adicionaron al manejo basal del paciente, los resultados han sido consistentes y han demostrado no solo seguridad sino un beneficio en la salud cardiovascular. Esto ha generado un cambio en el paradigma sobre el manejo de este grupo especial de enfermos.

Morbilidad y mortalidad de la enfermedad cardiovascular en personas diabéticas

La muerte cardiovascular genera el 44 % de todas las defunciones en personas con diabetes tipo 1 y el 52 % en individuos con diabetes tipo 2 (7). La diabetes tipo 2 incrementa de 2 a 6 veces el riesgo de muerte por etiología cardiovascular, mientras que la prevalencia ajustada a la edad de población norteamericana para enfermedades coronarias es el doble en las personas diabéticas, en comparación con aquellas sin la patología (8).

Las presentaciones iniciales de la enfermedad cardiovascular en la diabetes comúnmente son la enfermedad arterial periférica (16,2 % o 3 veces más) y la falla cardíaca (14,7 %), seguidas del infarto de miocardio no fatal y la angina. En el *San Antonio Heart Study*, con 4875 pacientes tratados durante 7-8 años se demostró que los diabéticos tuvieron un incremento significativo de la mortalidad por todas las causas (riesgo relativo [RR]: 2,1; intervalo de confianza [IC], 95 %: 1,3-3,5 en hombres) (RR: 8,5; IC, 95 %: 2,8-25,2 en mujeres) (9).

El riesgo de falla cardíaca se aumenta en un 40 % en pacientes diabéticos, en comparación con sus controles ajustados para la edad (*odds ratio* [OR]: 2,8; IC, 95 %: 2,2-3,6) (10). Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), el 26,3 % de los eventos cerebrovasculares se asociaron con diabetes; el riesgo fue 2 veces mayor para eventos isquémicos, así como el 50 % para eventos hemorrágicos (11).

Las tasas de mortalidad posinfarto del miocardio son mayores en diabéticos que en personas sin esta enfermedad, y la tasa de muerte se eleva 4,4 veces en diabéticos sin otros factores de riesgo cardiovascular (12).

La diabetes *mellitus* como equivalente de riesgo coronario

Este aspecto es un tema controversial. Previamente, se ha comprobado que los pacientes diabéticos sin historia de infarto de miocardio tienen un riesgo similar de muerte por enfermedad coronaria a aquellas personas sin diabetes pero que han tenido un evento coronario (13). En las mujeres no diabéticas con enfermedad cardíaca isquémica, el riesgo de muerte es de 3,39 (IC, 95 %: 3,08-3,73) comparado con 3,0 (IC, 95 %: 2,5-3,6) para las diabéticas sin enfermedad coronaria (14).

Sin embargo, se han observado datos opuestos. Un metaanálisis de 12 estudios con 45 108 pacientes demostró que los diabéticos presentan actualmente una baja tasa de eventos de coronarios en comparación con las personas que tienen cardiopatía isquémica sin diabetes (15). Los datos de Estados Unidos muestran que el 50 % de las mujeres y el 30 % de los hombres diabéticos están en riesgo bajo e intermedio (16).

En el NHANES, así como en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), el riesgo de enfermedad isquémica fue del 12,6 % en mujeres y del 11,6 % en hombres, sin alcanzar el equivalente de riesgo del 20 % a 10 años (17). En otro estudio desarrollado en California, la diabetes tampoco fue un equivalente de riesgo coronario, pues su cociente de riesgo (CR) fue de 1,7 (1,66-1,74) (18).

Entre tanto, en el estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), la diabetes mostró una variación de 10 veces en el riesgo de enfermedad coronaria, en un rango de 0,4-4 % por año, mientras que para el riesgo de eventos anuales hubo evidencia adicional en contra de que esta condición fuera un equivalente de riesgo (19).

Escenarios clínicos específicos

Enfermedad coronaria

Aproximadamente, el 20-30 % de los pacientes con enfermedad coronaria tienen diabetes y, de la población restante, hasta al 70 % se les puede diagnosticar diabetes, así como

intolerancia a los hidratos de carbono, cuando se realiza una curva de tolerancia (20).

Enfermedad arterial periférica

Se estima que el 30 % de las personas hospitalizadas por enfermedad arterial tienen diabetes (21), con factores como larga duración, control subóptimo, coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular y daño de otros órganos asociados con mayor la prevalencia. En diabéticos, esta condición tiene un diagnóstico en general tardío, relacionado con la neuropatía concomitante, con mayor el riesgo de infección y presentación clínica atípica (22).

Falla cardíaca

En pruebas clínicas de medicamentos antidiabéticos, el 4-30 % de los participantes tienen falla cardíaca (23). La enfermedad sin diagnóstico es frecuente en los datos observacionales de cohortes de pacientes diabéticos, las cuales indican que hasta el 28 % de ellos tienen falla cardíaca (25 % con fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] reducida, y 75 % preservada) (24). Los pacientes diabéticos sin falla cardíaca tienen 2 a 5 veces más riesgo de desarrollar esta condición (25). Incluso el riesgo es del 20-40 % en prediabéticos (26). La falla cardíaca también aumenta la prevalencia de diabetes y otros estados disglucémicos y se considera un factor de riesgo de diabetes *mellitus* (27). La prevalencia de diabetes en falla cardíaca muestra datos similares a los mencionados independientemente de la FEVI (28) y el 30-40 % de los pacientes con falla cardíaca han sido reportados diabéticos o prediabéticos en los estudios clínicos (29). La mortalidad cardiovascular, es 50-90 % mayor en enfermos con las dos condiciones, independiente del fenotipo clínico (30).

Dos estudios han mostrado que los pacientes con falla cardíaca que además son diabéticos y prediabéticos no diagnosticados tienen un mayor riesgo de muerte y de eventos adversos (31). En aquellos con empeoramiento de su falla cardíaca, el diagnóstico nuevo de prediabetes es un factor de riesgo independiente de muerte global y cardiovascular (32).

Las personas con episodios de descompensación la diabetes aumenta el riesgo de muerte intrahospitalaria como a un año de seguimiento y de rehospitalización (33).

Implicaciones de los resultados de beneficio cardiovascular en los ensayos clínicos contemporáneos

Agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón (*Glucagon Like Peptide-1*, GLP-1)

El estudio ELIXA (*Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*) se realizó en 6068 pacientes, de los cuales todos presentaron una enfermedad cardiovascular previa. El medicamento no fue inferior ni afectó los puntos evaluados

(muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, enfermedad cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable) en los pacientes que sufrieron un evento coronario agudo (34).

En el estudio EXSCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), que evaluó la seguridad de la exenatida, se aleatorizaron 14 752 pacientes (73 % con historia de enfermedad cardiovascular) y no hubo inferioridad de este medicamento comparado con placebo, con respecto a los resultados primarios evaluados (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, enfermedad cerebrovascular no fatal), con una tendencia numérica, pero no significativa, de disminución del 14 % en el grupo de tratamiento activo (35). Un análisis exploratorio evidenció una reducción en la mortalidad por cualquier causa del 14 %. En los pacientes del grupo de enfermedad cardiovascular se observó una reducción relativa del riesgo del 10 % en el resultado primario (CR: 0,9; IC, 95 %: 0,816-0,999).

En el estudio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), que incluyó a 9340 pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular (81 % con enfermedad cardiovascular previa), se aleatorizaron los participantes a tratamiento con liraglutida comparado con placebo. Todos los pacientes tenían una enfermedad de larga evolución y buen control de otros factores. Después de 3,1 años de seguimiento, el medicamento se asoció con una disminución del 13 % en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto no fatal y enfermedad cerebrovascular no fatal. Este fármaco redujo la muerte cardiovascular y la muerte global en el 22 y el 15 % respectivamente (36). Análisis secundarios mostraron tasas menores de desarrollo y progresión de enfermedad renal en el grupo de tratamiento activo.

Entre tanto, el estudio SUSTAIN-6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*), aleatorizó 3297 pacientes diabéticos y de alto riesgo cardiovascular (73 % con historia de enfermedad cardiovascular), a recibir semaglutida o placebo. Después de 2,1 años de seguimiento, el grupo de tratamiento activo mostró una disminución del resultado primario en un 26 % (eventos cardiovasculares mayores [*Major Cardiovascular Events* (MACE)]: infarto no fatal, enfermedad cardiovascular no fatal, muerte cardiovascular), el cual fue dirigido en gran medida por una reducción del 39 % de eventos cerebrovasculares no fatales. También se encontró una reducción numérica no significativa de los eventos de infarto de miocardio y una disminución de los resultados secundarios de seguridad renal (37).

En el estudio PIONEER-6 (*Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*), se aleatorizaron 3182 pacientes (35 % con historia de enfermedad cardiovascular). Se encontró que el fármaco fue no inferior y el grupo de tratamiento tuvo menos riesgo de muerte cardiovascular (12 eventos frente a 30 con

placebo) y muerte global (23 eventos frente a 45 con placebo), en un seguimiento de 16 meses. Sin embargo, en el grupo de tratamiento se presentó un aumento de las complicaciones a nivel de la retina (hemorragia vítrea, ceguera y requerimiento de fotocoagulación o agentes intravítreos) (38).

El estudio Harmony aleatorizó 9463 pacientes, quienes en su totalidad tenían una historia de enfermedad cardiovascular; a recibir albiglutida frente a placebo. Como resultado, se presentó una disminución del 22 % en el compuesto de resultados MACE y se redujo la tasa de infartos en un 25 % (39).

Los metaanálisis de los estudios anteriores muestran que este grupo de medicamentos disminuyen los resultados de MACE en un 12 % (CR: 0,88; IC, 95 %: 0,84-0,94) (40).

En el estudio REWIND (*Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*), 9901 pacientes se aleatorizaron a recibir dulaglutida frente a placebo, con una mediana de seguimiento de 5,4 años. Este trabajo encontró una disminución del 22 % en MACE en el grupo de manejo activo (CR: 0,88; IC, 95 %: 0,79-0,99) (41).

Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

El estudio EMPA-REG incluyó a 7020 pacientes con diabetes de larga duración (57 % >10 años) y enfermedad cardiovascular, quienes recibieron empagliflozina o placebo, con un seguimiento de 3,1 años. El medicamento mostró una disminución significativa (14 %) del compuesto de MACE, en comparación con placebo. Este resultado fue dirigido por una reducción en las muertes cardiovasculares (38 %). La reducción de los eventos fue numérica pero no significativa para los infartos, con un incremento no significativo de los eventos cerebrovasculares (24 %). Además, los análisis secundarios evidenciaron una disminución del 35 % de la hospitalización por falla cardíaca. La reducción de la muerte global fue del 32 %, lo cual se traduce a que es necesario tratar 39 pacientes, durante 3 años, a fin de evitar una muerte (42).

El programa CANVAS (*CANagliflozin cardiovascular Assessment Study*) integró los datos de los estudios CANVAS y CANVAS-R (*CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal*). Estos trabajos aleatorizaron a 10 142 pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular (65 % tenían una historia previa de enfermedad cardiovascular), quienes recibieron canagliflozina frente a placebo, con un seguimiento de 3,1 años. La disminución de los MACE fue del 14 % pero no se afectaron los eventos. De manera similar a lo observado en el EMPA-REG, se redujeron de manera notoria las hospitalizaciones por falla cardíaca. Los pacientes presentaron un aumento no explicado de fracturas y amputaciones, algo que no fue replicado en otros estudios (43).

El estudio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*) reclutó a 17 160 pacientes (10 186 no tenían una enfermedad cardiovascular), a fin de evaluar la seguridad de la dapagliflo-

zina. En los análisis primarios de eficacia no se demostró una disminución significativa en los MACE. Sin embargo, el resultado combinado de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca sí se redujo de manera significativa (reducción relativa del riesgo [RRR]: 17 %), lo cual fue dirigido por disminución en las hospitalizaciones de falla cardíaca (27 %) (44). Este beneficio fue igual tanto en el grupo de enfermedad aterosclerótica establecida como en el grupo sin evidencia de esta.

El estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) evaluó la seguridad renal de la canagliflozina en 4401 pacientes con diabetes y nefropatía por albuminuria (filtración de 30-90 mL/min/1,73 m²), de los cuales el 65 % tenían una historia de enfermedad cardiovascular establecida. Los pacientes del grupo que recibió el medicamento mostraron una reducción del 30 % en los resultados renales. El análisis secundario preespecificado que incluía los MACE también encontró una disminución del 20 % (CR: 0,80; IC, 95 %: 0,67-0,91), mientras que la hospitalización por falla cardíaca fue inferior en un 39 % (CR: 0,61; IC, 95 %: 0,47-0,80), en comparación con placebo (45).

Tal y como puede notarse, por primera vez en la historia de la diabetes se tienen datos de pruebas con beneficios cardiovasculares derivados de medicamentos, los cuales fueron diseñados para el manejo metabólico. Con estos resultados tan claros, las sociedades científicas han empezado a realizar recomendaciones específicas en relación con el manejo: se han comenzado a diseñar algoritmos que parten de la consideración de si el paciente tiene una historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, o está en muy alto o alto riesgo cardiovascular.

Si es así, e independientemente de que el diagnóstico sea *de novo* o el paciente ya tenga un tratamiento farmacológico, se da una recomendación a favor del uso de estos medicamentos, lo cual incluye el escenario de una monoterapia sobre la metformina. Entonces, esta recomendación parte de la observación según la cual la mayoría de los pacientes de estos estudios tuvieron un manejo con metformina, tanto para los grupos de tratamiento activo como para el grupo placebo, lo cual hace muy poco probable que el beneficio notado sea por factores externos a la adición de los fármacos usados.

El beneficio en los aspectos cardiovasculares va más allá del control glucémico, pues la disminución promedio de hemoglobina glicosilada en estos estudios ha sido del 0,5 %, con grupos de pacientes con buen control basal de otros factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, se reafirma que es poco probable que este beneficio se haya dado por aspectos externos a la inclusión del tratamiento.

En todo caso, aún se tiene el interrogante con respecto a si estos medicamentos pueden servir para el manejo de personas no diabéticas con enfermedad aterosclerótica establecida (prevención secundaria) y de muy alto o alto riesgo cardiovascular (prevención primaria). La respuesta a esta pregunta seguramente se resolverá en los próximos años, pues hay en cur-

so diversos estudios en esta población de pacientes. En efecto, de manera reciente se han publicado los resultados del trabajo DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*), realizado en pacientes con falla cardíaca de FEVI reducida, con y sin historia de diabetes mellitus (46). Ante ese panorama, se comprobó un beneficio que fue consistente en toda la población (tanto diabéticos como no diabéticos), el cual consistió en una reducción en la hospitalización por falla cardíaca, así como en muertes de origen cardiovascular (25 %). Esto refuerza las observaciones de los estudios anteriores.

De cualquier forma, hacen falta estudios de costoefectividad, en especial en el escenario de sistemas con recursos limitados como el nuestro. Sin embargo, parecería lógico pensar que, a largo plazo, estos medicamentos que disminuyen las hospitalizaciones, los eventos relacionados con estas hospitalizaciones y las muertes serán costo y socialmente efectivos.

Conclusiones

La diabetes y la enfermedad cardiovascular son dos condiciones coexistentes e importantes causas de morbilidad y muerte en todo el mundo. Esa situación no es diferente en nuestro país y en nuestra región. Los estudios contemporáneos, los cuales se diseñaron con el objetivo de evaluar la seguridad del tratamiento con los antidiabéticos, han mostrado un beneficio consistente y notorio en este grupo de pacientes, el cual va más allá del control glucémico. Con esto, nos ha surgido la inquietud sobre el papel de estos medicamentos en el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes de muy alto y alto riesgo, no diabéticos. Seguramente, estas preguntas se resolverán en un futuro no muy lejano, a partir de los estudios clínicos en curso, cuya probabilidad de generar un cambio en el paradigma de manejo de toda esta población es muy alta.

Referencias

- Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):21.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10027):1513–30.
- American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917–28.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111–34.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–71.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(Suppl 2):S14–21.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151(6):1141–7.
- Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1167–72.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–292.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9733):2215–22.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1788–94.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2901–7.
- Hu FB, Stamper MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161(14):1717–23.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2009;26(2):142–8.
- Wong ND, Glovaci D, Wong K, Malik S, Franklin SS, Wygant G, et al. Global cardiovascular disease risk assessment in United States adults with diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(2):146–52.
- Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1337–43.
- Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med*. 2016;31(4):387–93.
- Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2285–90.
- Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, McGuire DK, Goyal A, Spertus JA, et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168(4):466–470.e1.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509–26.
- Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care*. 2010;33(5):977–82.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
- Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154–62.
- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1614–9.
- Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010;59(8):2020–6.
- Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*. 1997;23(3):213–8.
- Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(6):494–503.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377–85.

31. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HF-pEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5-6):545-9.
32. Pavlović A, Polovina M, Ristić A, Seferović JP, Veljić I, Simeunović D, et al. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(1):72-82.
33. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):54-65.
34. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
35. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
38. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51.
39. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10157):1519-29.
40. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022-31.
41. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10193):121-30.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
43. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):387-93.
44. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
45. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
46. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR (FCS):^a

Hereditario. Un cuadro clínico doloroso, recurrente y potencialmente fatal. A menudo subdiagnosticado.

Qué es FCS?

- El FCS es una enfermedad genética de disfunción enzimática que inhibe el metabolismo de los quilomicrones.^{2,4}
- La acumulación consiguiente de quilomicrones conduce a hipertrigliceridemia severa y las complicaciones asociadas.⁵
- El FCS es una condición que expone a los pacientes al riesgo de pancreatitis aguda, cuadro potencialmente fatal, así como a múltiples morbilidades a largo plazo, tales como dolor abdominal crónico y diabetes pancreatogénica.^{1,2,5,6}



EL FCS PUEDE SER DIAGNOSTICADO CLÍNICAMENTE. BUSCAR:^b



- 1** • Pancreatitis aguda y / o dolor abdominal (puede ser recurrente o crónico), sin otras causas explicables
- 2** • Triglicéridos en ayunas >880 mg/dL
• Sin respuesta, respuesta mínima a las terapias estándar.
- 3** • Exceso de consumo de alcohol, diabetes no controlada, ingesta de ciertos medicamentos u otras condiciones médicas.

EL ESTUDIO GENÉTICO ES ESENCIAL

En caso tenga una sospecha o requiera mayor información. La toma de muestra será programada por el laboratorio Gencell Pharma en los laboratorios de referencia de su ciudad:

pacientes@labgencell.com
línea nacional 318 3314900 / 316 6904882

^a: Otros nombres para el FCS incluyen deficiencia de lipoprotein lipasa, hiperlipoproteinemia tipo I e hiperlipidemia familiar. ^{24,121} ^b: Criterio diagnóstico propuesto.

Referencias:

1. Davidson et al. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017;15(5):415-423.
2. Brahm et al. Nat Rev Endocrinol. 2015;11:352-362.
3. Dhali et al. Advances in Internal Medicine. 1992;249-273.
4. Björnt et al. Neth J Med. 1993;42(1-2):35-44.
5. Stroes et al. Atheroscler Suppl. 2017;23:1-7.
6. Brunzell et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001;2789-2816.
7. Heggie et al. Curr Opin Lipidol. 2015;26(2):103-113.
8. Rahalkar et al. Mol Genet Metab. 2008;93(3):282-294.
9. Tehrani et al. J Res Med Sci. 2011;16(5):656-665.
10. Ouyte. Patient. 2015;8(1):65-73.
11. Jacqueline. <https://raregenomes.org/rarestory/my-journey-to-a-no-hope-with-familial-chylomicronemia-syndrome>. Accessed June 9, 2017.
12. Tremblay et al. Front Genet. 2014;5:90.
13. Gotoda et al. J Atheroscler Thromb. 2012;19(1):1-12.
14. Tremblay et al. J Clin Lipidol. 2011;5(1):37-44.
15. Reiner et al. Eur Heart J. 2011;32(14):1769-1818.
16. Miller et al. Circulation. 2011;123(20):2292-2333.
17. Berglund et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):2969-2989.
18. Nawaz et al. Am J Gastroenterol. 2015;110(10):1497-1503.

Contenido desarrollado exclusivamente para profesionales de la salud

CD-FCS-0207 - Abril/2020

REPORTE DE CASO

Manejo exitoso de macroadenoma hipofisario no funcionante con cabergolina

Successful management of non-functioning pituitary macroadenoma with cabergoline

Sarmiento JG,¹ Pérez Urrea LV,² López Pinzón PA,² Galván Salas WL²

¹Grupo de endocrinología, Fundación Oftalmológica de Santander (Foscal), Endocrinólogos del Oriente (Endoriente). Bucaramanga, Colombia.

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

Autor de correspondencia: Juan Guillermo Sarmiento Ramón

Correo electrónico: jgsarmientor@gmail.com

Fecha de recepción: 28/06/2019

Fecha de aceptación: 11/05/2020

Resumen

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son aquellos que no se acompañan de ninguna manifestación de hipersecreción hormonal. Sus síntomas se deben al efecto compresivo por crecimiento tumoral, y la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección como terapia inicial, mientras que en aquellos en los cuales no se presente sintomatología se sugiere el manejo expectante. No existe en el momento un tratamiento farmacológico estandarizado para el manejo de los AHNF. Sin embargo, se ha postulado el uso de agonistas dopaminérgicos en la reducción del tamaño de los AHNF. Se presenta el caso de una paciente con un hallazgo incidental de AHNF en contacto con el quiasma óptico, sin manifestaciones clínicas, quien rechazó la intervención quirúrgica, por lo cual se realizó una prueba terapéutica con cabergolina. Después de 6 meses de tratamiento, se realizó una resonancia magnética en la que se evidenció la reducción del volumen tumoral del 73 % sin contacto con el quiasma.

Palabras clave: neoplasias hipofisarias, cabergolina, agonistas de dopamina.

Abstract

The non-functioning pituitary adenomas (NFPA) are not accompanied by any manifestation of hormonal hypersecre-

tion. Their symptoms are due to the compressive effect of tumor growth, being transsphenoidal surgery the treatment of choice as initial therapy, while in those in which there are not symptoms, expectant management is suggested. At the moment, there is not standardized pharmacological treatment for the management of NFPA. However, the use of dopamine agonists to reduce the size of NFPA has been postulated. It is presented the case of a patient with an incidental finding of NFPA in contact with the optic chiasm, without clinical manifestations, who rejected the surgical intervention, for which a therapeutic trial with cabergoline was performed. After six months of treatment a magnetic resonance was performed and evidence of tumor volume reduction of 73 % was observed without contact with the chiasm.

Keywords: pituitary neoplasm, cabergoline, dopamine agonists.

Introducción

Los adenomas hipofisarios representan el 90 % de las lesiones selares con una prevalencia entre 7 y 43 casos por 100 000 habitantes (1, 2), aquellos no funcionantes (AHNF) no se acompañan de ninguna manifestación de hipersecreción hormonal. Sus síntomas se deben al efecto compresivo por crecimiento tumoral, lo que genera manifestaciones neurooftalmológicas, cefalea, defectos del campo visual e hipopituitarismo (3). Al no presentar signos o síntomas por hipersecreción hormonal, muchas veces se detectan casualmente en pruebas radiológicas realizadas por otros motivos (incidentalomas). Entre los adultos sometidos a estudios por imágenes (tomografía computarizada [TC] o imagen de resonancia magnética [IRM]) por razones distintas a los síntomas o enfermedad de la hipófisis, la frecuencia de anomalías detectadas incidentalmente puede ser del 4 al 20 % por TC y del 10 al 38 % por IRM (4).

Para los AHNF que causen alteraciones visuales u otros síntomas neurológicos, la cirugía transesfenoidal es el tra-

tamiento de elección como terapia inicial. En aquellos en los cuales no se presenten alteraciones endocrinas, visuales o neurológicas se sugiere el manejo expectante. No existe en el momento un tratamiento farmacológico estandarizado para el manejo de los AHNF. Sin embargo, dado el éxito del uso de los agonistas dopaminérgicos en la reducción del tamaño de los adenomas lactótrofos, se ha postulado el uso de estos medicamentos como tratamiento farmacológico para los AHNF, en los que se encontraron resultados variables en términos de estabilización o disminución de la masa tumoral (5), sin definirse aún su rol en la práctica clínica.

A continuación, se presenta el caso de una paciente con diagnóstico incidental de AHNF, con compresión del quiasma óptico, sin defectos visuales ni síntomas neurológicos, quien no aceptó el manejo quirúrgico, por lo que se dio como alternativa terapéutica el uso del agonista dopaminérgico tipo cabergolina, cuya respuesta clínica fue satisfactoria con una disminución significativa de la masa tumoral y descompresión del quiasma.

Presentación del caso

Paciente femenina de 37 años con historia de obesidad grado III, a quien por sintomatología inespecífica de mareos se le realizó una TC cerebral que encontró un hallazgo incidental de masa selar, corroborado por IRM de silla turca con evidencia de una lesión selar compatible con adenoma hipofisario (Figura 1). No tenía evidencia clínica de síntomas por déficit o exceso hormonal, la evaluación neurooftalmológica y los campos visuales fueron normales. El perfil hipofisario mostró como única alteración una leve elevación de la prolactina atribuida al efecto compresivo sobre el tallo hipofisario; se descartó efecto Hook con valores de prolactina diluida (Tabla 1).

Tabla 1. Perfil hipofisario

Perfil hormonal	Resultados
TSH	2,0 µU/mL (0,35-4,94)
T4 libre	1,2 ng/dL (0,93-1,7)
Cortisol AM	11 µg/dL
Prolactina*	51 ng/mL (4-23)
Cortisol en la orina 24 horas	73 µg/24 horas (4-176)
Estradiol	68 pg/mL
FSH	1,03 mUI/mL (1,5-12,4)

*Resultado confirmado por dilución 1:10. FSH: hormona foliculoestimulante; TSH: tirotropina.

Ante la evidencia de compresión quiasmática y el riesgo de compromiso visual se planteó como primera opción el manejo quirúrgico, que no fue aceptado por la paciente. Se optó como alternativa de manejo una prueba terapéutica con cabergolina en dosis de 0,5 mg semanales con buena tolerancia. Después de 6 meses de tratamiento se realizó una IRM, en la que se evidenció la reducción del volumen tumoral del 73 % sin contacto con el quiasma (Figura 2).

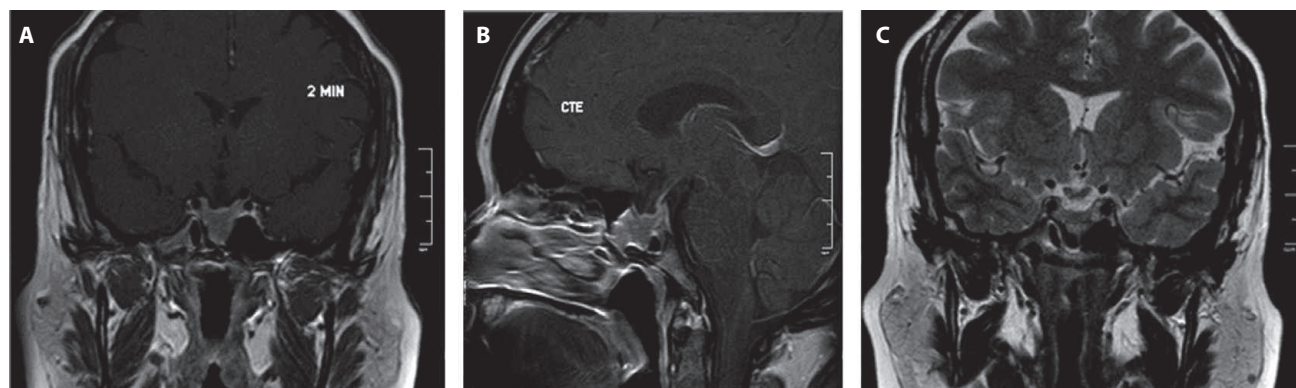
Discusión

Para la mayoría de los pacientes con AHNF sintomático, la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección, especialmente cuando se presentan déficit del campo visual, cefalea, oftalmoplejía o hipopituitarismo (6, 7). En pacientes asintomáticos se plantea la observación como una alternativa tera-

Figura 1. Resonancia de hipófisis previa al inicio del tratamiento. A. Secuencia T1 contrastada, corte coronal. B. Secuencia T1 contrastada, corte sagital. C. Secuencia T2, corte coronal. Se identifica una masa cuyo diámetro era de 24 mm anteroposterior x 25 mm longitudinal x 21 mm transversal, con un volumen tumoral de 6,3 mL, en contacto con el quiasma óptico y con extensión al seno esfenoidal.



Figura 2. Resonancia de hipófisis posterior al manejo. A. Secuencia T1 contrastada, corte coronal. B. Secuencia T1 contrastada, corte sagital. C. Secuencia T2, corte coronal. Tamaño tumoral residual con diámetros: 16 mm anteroposterior x 13 longitudinal x 17 transversal; volumen de 1,7 mL.



péutica inicial, incluso se ha encontrado que en un 10 % de los AHNH asintomáticos se reduce su tamaño tumoral de manera espontánea por isquemia silente; sin embargo, hasta un 50 % puede presentar progresión a 5 años (8).

El rol del manejo médico en los AHNH no está bien definido y no existe una recomendación clara para su uso en las guías de práctica clínica actuales (6, 7, 9), considerando su uso solo en casos individualizados. La mayor evidencia de la utilidad clínica de los agonistas dopaminérgicos se ha demostrado en el tratamiento posquirúrgico de pacientes con remanente tumoral; en la cohorte retrospectiva más grande publicada hasta la fecha por Greenman y colaboradores se logró una estabilización o disminución de la masa tumoral en el 90 % de los pacientes, en comparación con pacientes a quienes no se les administró medicamento, en quienes se evidenció el crecimiento del remanente a 2 años en el 30 % y a 5 años en 70 % de los casos, logrando reducir la necesidad subsecuente de intervenciones como radioterapia o un nuevo procedimiento quirúrgico en el grupo de intervención (10). En Colombia, hay series de casos que reportan el uso exitoso de agonistas de dopamina en prolactinomas, sin embargo, no hay evidencia del uso de estos agentes en AHNH (11).

El uso de agonistas dopaminérgicos como terapia primaria tiene una evidencia limitada. Se han publicado series retrospectivas pequeñas o reportes de casos de características heterogéneas, con tiempo de seguimiento corto, sin grupo de control, en las que se han obtenido respuestas clínicas variables y de significado clínico incierto. Una revisión de los casos publicados hasta 2008 por Colao y colaboradores reunió un total de 24 estudios con 199 pacientes, con reducción del tamaño tumoral en el 28 % de los casos (12). Similares resultados se vieron en un estudio posterior que incluyó 8 pacientes, en quienes el manejo quirúrgico se contraindicaba por comorbilidades, y se encontró una reducción tumoral significativa

> 25 % en 3 pacientes, un caso tuvo aumento del tamaño tumoral pequeño sin requerimiento de cirugía y el resto se mantuvo estable; la disminución del volumen tumoral en aquellos con respuesta fue entre el 15 y 50 %, con un promedio de 29 % (12). El agonista dopaminérgico utilizado, la dosis y la duración del tratamiento han sido muy variables en los estudios hasta ahora publicados, y no hay claridad de cuál es el esquema terapéutico ideal.

Se ha observado que la mayoría de los adenomas expresa en alguna medida receptores de dopamina (13, 14); sin embargo, no se ha podido determinar si el establecimiento de su presencia puede predecir la respuesta a este tipo de terapia médica. En un estudio en el que se determinó la presencia de receptores D2 por medio de gammagrafía con ¹²³I-epideprida o metoxibenzamida, no se encontró que esta predijera la respuesta a agonistas dopaminérgicos (15). En contraste, en un estudio realizado en 2004 se encontró que después de un año de tratamiento con cabergolina hubo una reducción del tamaño tumoral en el 56 % de los pacientes con AHNH y la mayor tasa de respuesta se evidenció en aquellos que expresaban receptor D2 (16). Sin embargo, en el estudio más grande publicado a la fecha no se encontró que la expresión del receptor en la muestra quirúrgica tumoral determinara la respuesta al tratamiento (10). Hasta el momento, no se conocen predictores de respuesta al manejo médico y probablemente la respuesta al medicamento involucre mecanismos moleculares aún no muy conocidos que expliquen su acción antitumoral.

En el caso de nuestra paciente, se observó una respuesta clínica adecuada al manejo con agonistas dopaminérgicos, con una reducción aproximada del 73 % del volumen tumoral, lo que evitó la progresión a síntomas derivados del efecto compresivo y la necesidad de intervenciones quirúrgicas con sus complicaciones potenciales asociadas. A pesar de que el uso del medicamento no se indica de manera rutinaria, este caso

y la literatura revisada demuestran que el uso de cabergolina puede considerarse como una estrategia segura para el tratamiento de AHNF en aquellos pacientes con situaciones especiales, tales como comorbilidades que contraindiquen la cirugía, ausencia de cirujano con experiencia en cirugía hipofisaria o decisión del paciente, particularmente cuando la indicación de cirugía no es absoluta o urgente. Se requiere evidencia clínica de mayor calidad con ensayos clínicos para definir qué pacientes con AHNF se pueden beneficiar de manejo médico,

para evitar los posibles riesgos asociados con intervenciones como la cirugía y la radioterapia.

Fuentes de financiación

No requirió financiación.

Conflictos de interés

No se presentan conflictos de interés.

Referencias

1. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545-53.
2. Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, et al. Sellar Masses: An Epidemiological Study. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(2):291-7.
3. Tampourlou M, Karapanou O, Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Medical therapy for non-functioning pituitary tumors-a critical approach. *Hormones (Athens)*. 2019;18(2):117-26.
4. J Snyder, MD, P. (2019, 22 marzo). Incidentally discovered sellar masses (pituitary incidentalomas). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado en julio 02, 2019.)
5. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):905-15.
6. Galland F, Vantyghem MC, Cazabat L, Boulin A, Cotton F, Bonneville JF, et al. Consensus Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Annales d'Endocrinologie*. 2015;76:191-200.
7. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):894-904.
8. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):217-24.
9. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie* 2015;76:239-47.
10. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):63-72.
11. Henao DC, Rojas W. Manejo de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario productor de prolactina. Experiencia del Hospital San José. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2017;1(1):20-6.
12. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):905-15.
13. Garcia EC, Naves LA, Silva AO, de Castro LF, Casulari LA, Azevedo MF. Short-term treatment with cabergoline can lead to tumor shrinkage in patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2013;16(2):189-94.
14. Vieira Neto L, Wildemberg LE, Moraes AB, Colli LM, Kasuki L, Marques NV, et al. Dopamine receptor subtype 2 expression profile in nonfunctioning pituitary adenomas and in vivo response to cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(5):739-46.
15. de Herder WW, Reijs AE, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, Tanghe HL, et al. Dopamine agonist therapy of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. Is there a role for 123I-epidepride dopamine D2 receptor imaging? *Eur J Endocrinol*. 2006;155(5):717-23.
16. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1674-83.

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

Bio
es Vida.®

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 clínica de Osteofort® (Osteofort® marca registrada en Argentina, en Colombia Biesett) respecto a Porteo® (RINE IS000948). ClinicalTrials.gov Identifier NCT01957888. Presentado en EROD 2015, San Diego, California, y en World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, WCO-IDF-ESCEO 2015 en Milán, Italia, 2015.

Biosett®
Teriparatida

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

[illegible]

REPORTE DE CASO

Síndrome de Schmidt: reporte de caso y revisión de literatura

Schmidt Syndrome: A Case Report and Literature Review

González-Macías NA,¹ Rojas-García W²

¹Médico, semillero de investigación Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

²Docente, servicio de endocrinología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Autor de correspondencia: Natalia Andrea González Macías

Correo electrónico: nagonzalez2@fucsalud.edu.co

Fecha de recepción: 7/12/2019

Fecha de aceptación: 9/02/2020

Resumen

El síndrome poliglandular autoinmunitario es una entidad clínica caracterizada por la insuficiencia de dos o más glándulas con funciones endocrinas, mediada por mecanismos inmunológicos, de los que se conocen cuatro subtipos en la actualidad. En el presente artículo se presenta el caso de una joven de 16 años con disfunción suprarrenal, tiroidea y gonadal, en la que se diagnostica síndrome de Schmidt después de la evaluación clínica y paraclínica.

Palabras clave: poliendocrinopatías autoinmunes, síndrome poliglandular autoinmune tipo II, síndrome de Schmidt.

Abstract

Autoimmune polyglandular syndrome is a clinical entity characterized by the insufficiency of two or more glands with endocrine functions, mediated by immunological mechanisms, actually are known 4 subtypes. This article presents a case of a 16-year-old girl with adrenal, thyroid, and gonadal dysfunction in whom after clinical and paraclinical evaluation was diagnosed with Schmidt syndrome.

Keywords: polyendocrinopathies autoimmune, autoimmune polyglandular syndrome type II, Schmidt's syndrome.

Introducción

El síndrome poliglandular autoinmunitario es una rara entidad, que tiene una incidencia de 1,5 casos por cada

100 000 habitantes (1). Su etiología es inmunológica y lleva a la disfunción de al menos dos sistemas glandulares endocrinos. Considerando los subtipos clínicos que posee esta entidad, las manifestaciones clínicas pueden ser variadas y es importante tenerlas en cuenta para realizar un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico. En el presente reporte se expone el caso de una paciente con síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II o síndrome de Schmidt.

Presentación de caso

Paciente femenina de 16 años, llevada al servicio de urgencias del Hospital Universitario Infantil de San José de Bogotá por un cuadro clínico de 8 meses de evolución dado por astenia, adinamia y un día de episodios eméticos de contenido alimentario. Como antecedentes de importancia se registran un hipotiroidismo tratado con levotiroxina, 75 microgramos día, y anemia en suplencia con sulfato ferroso en 300 mg día; además de esto también se informa una hospitalización por hiponatremia hace 1 año. A la revisión por sistemas refiere pérdida de peso de 12 kg en 1 mes, fenómeno de Raynaud y amenorrea hace 8 meses.

Durante el examen físico se evidenció palidez mucocutánea generalizada, alopecia *areata* con cuatro lesiones de aproximadamente 2 por 3 cm en la región parietooccipital, máculas pardo-violáceas que comprometen la región alveolar de reborde incisal superior y el dorso de la lengua, además de livedo reticular en las extremidades, el resto del examen físico estuvo dentro de los parámetros de normalidad. En la **Tabla 1** se muestran los resultados de los exámenes de laboratorio.

Se evidencia hiponatremia leve e hiperpotasemia severa, por lo cual se inician medidas para la corrección de los electrolitos. Se solicita cortisol a las 8 a. m. con reporte bajo con respecto al límite de referencia, reporte de ACTH elevado y anticuerpos anti-21-hidroxilasa positivos, por lo que se considera insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria y se decide iniciar tratamiento con hidrocortisona 10 mg a las 8 a. m., seguido de una segunda dosis de 5 mg a las 12 m. y una última

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Paraclínico	Resultado
Leucocitos	3840 millones/mm ³ (4500-10 000 millones/mm ³)
Neutrófilos	3700 millones/mm ³ (2500-7500 millones/mm ³)
Plaquetas	417 000 millones/mm ³ (150 000-450 000 millones/mm ³)
Hemoglobina	10 g/dL (12-16 g/dL)
Hematocrito	28 % (36,1 %-44,3 %)
Volumen corpuscular medio	81,9 fl (80-100 fl)
CHCM	35,7 g/dL (36/38 g/dL)
Ancho de distribución eritrocitaria	12,3 % (14,5 %-15 %)
Hierro sérico	64 µg/dL (60-170 µg/dL)
Transferrina	21 mg/dL (170-290 mg/dL)
Ferritina	234,4 ng/mL (20-400 ng/mL)
Sodio	125,5 mEq/L (136-145 mEq/L)
Potasio	7,04 mEq/L (3,5-5,3 mEq/L)
Magnesio	1,62 mEq/L (1,5-2,5 mEq/L)
Calcio	9,1 mg/dL (8,5-10,2 mg/dL)
Cloro	103,5 mEq/L (97-107mEq/L)
Glucosa	95 mg/dL (70-100 mg/dL)
Nitrógeno ureico	34,7 mg/dL (6-20 mg/dL)
Creatinina	1,3 mg/dL (07-1,3 mg/dL)
Proteínas totales	6,8 g/dL (6,0-8,3 g/dL)
Albúmina	3,8 g/dL (3,4-5,4 g/dL)
Globina	3,8 g/dL (2,0-3,5 g/dL)
ACTH	110 pg/mL (20-80 pg/mL)
TSH	6,4 mUI/L (0,37-4,7 mUI/L)
T ₄ libre	1,14 µg/dL (4,5-11,2 µg/dL)
Anticuerpos tiroideos antitiroglobulina (ATG)	112 ng/mL (0-40 ng/mL)
Anticuerpos antiperoxidasa (TPO)	125 ng/mL (0-34 ng/mL)
Cortisol matutino	0,50 µg/dL (3-25 µg/dL)
Anti-21-hidroxilasa	2,3 U/mL (negativo <1 U/mL)
FSH	44 UI/L (0,3-10 UI/L)
LH	38 UI/L (5-25 UI/L)
Estradiol	28 pg/mL (35-400 pg/mL)
Vitamina D	18 ng/mL (20-40 ng/mL)
PTH	35,6 ng/mL (20-40 ng/mL)
Anticardiolipinas IgG	0,5 glp/mL (negativo <17 UI GLP)
Anticardiolipinas IgM	0,9 mpl/mL (negativo <15 UI MLP)
Beta 2 glicoproteína IgM	1,1 UI (negativo <20 UI)
Beta 2 glicoproteína IgG	1,6 UI (negativo <20 UI)
Coombs directo	Negativo

ACTH: corticotropina; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; FSH: hormona foliculoestimulante; Ig: inmunoglobulina; LH: hormona luteinizante; PTH: hormona paratiroidea; T₄: tiroxina; TSH: tiotropina; UI GLP: unidades internacionales fosfolípidos G; UI MLP: unidades internacionales fosfolípidos M.

dosis de 2,5 mg a las 4 p. m., con lo que se alcanza una concentración total de 17,5 mg/d repartida en 3 tomas para ajustar a esquema fisiológico acompañado de fludrocortisona tableta en 0,1 mg/d para corregir el cuadro de hipocortisolismo.

Al tratamiento se añade corticoide tópico (clobetasol en crema) para la corrección de la alopecia *areata*; también se toman anticuerpos TPO y ATG, ambos positivos, por lo que se considera enfermedad tiroidea inmunológica y se decide continuar la suplencia con levotiroxina.

Se plantea la posibilidad de compromiso gonadal, considerando la amenorrea de 8 meses de evolución, por lo cual se amplían los estudios, que fueron compatibles con falla ovárica prematura en vista del aumento de FSH y LH, hipoestrogenismo y positividad de autoanticuerpos contra enzimas esteroiogénicas, como la 21-hidroxilasa, que es causal de falla suprarrenal aguda e hipogonadismo hipogonadotrófico. Se confirma el cuadro de síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II dado por compromiso suprarrenal, tiroideo y gonadal.

Discusión

El síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA) se define como una entidad autoinmunitaria que presenta, como mínimo, dos insuficiencias glandulares en asociación con otras enfermedades inmunológicas no endocrinológicas (1). En la actualidad, se clasifica según los criterios Neufeld y Blizzard con cuatro subtipos clínicos, que tienen órganos blancos, manifestaciones clínicas y picos de presentación diferentes.

Los últimos casos documentados en la literatura sobre síndrome de Schmidt a nivel nacional ocurrieron en Cartagena, Bolívar; se realizó en una serie de casos donde se reportan 5 casos en un periodo de evaluación de 2 años estimando una incidencia de 1,2/100 000 habitantes sin presentar la tríada característica en todos los casos (2).

En el 2018, Barreda y colaboradores brindaron un enfoque de la entidad en el contexto latinoamericano, donde se plantea una incidencia más alta que llega hasta 4,5/100 000 habitantes; a pesar de ello, los casos reportados son escasos, y los países que más han contribuido con información son México, Colombia, Chile y Cuba (3), razón por la cual este aporte se hace más valioso.

La presentación de SPA tipo II se ha asociado a múltiples genes del cromosoma 6 y tiene una asociación importante con el antígeno leucocitario humano (HLA), que en relación con factores ambientales podría desencadenar pérdida de la tolerancia inmunológica y desarrollo del proceso autoinmunitario. El SPA se asocia principalmente a HLADR3, HLADR4, HLA-B8 y a genes del antígeno T linfocítico citotóxico (CTLA-4) (3). Se le atribuye herencia autosómica dominante, con baja penetrancia (4).

Generalmente se activan las respuestas tipo T_H1 o T_H2 , que producen autoanticuerpos que pueden depositarse o generar

infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocitario gracias a la respuesta inflamatoria generada a expensas de los autoanticuerpos. Además de ello, hay disregulación de las vías de señalización apoptótica, lo que lleva a la destrucción progresiva de los tejidos glandulares con funciones endocrinas (5).

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son la causa más frecuente de infiltración linfocitaria de las glándulas endocrinas y provocan su destrucción lenta y progresiva, que culmina en insuficiencia hormonal; esto implica que no siempre ocurren las manifestaciones clínicas características de cada padecimiento, ya que dependen del grado y la velocidad de la destrucción glandular (5). La forma de presentación aislada o en conjunto con otras endocrinopatías depende de factores como la diferencia en el tamaño de las glándulas afectadas y la capacidad de renovación de las células endocrinas (6).

El SPA tipo II se caracteriza por la combinación de insuficiencia suprarrenal primaria de base, necesariamente asociada a otra disfunción glandular. Puede recibir el nombre de *síndrome de Schmidt*, cuando se acompaña de disfunción tiroidea o *síndrome de Carpenter*, cuando se asocia a disfunción pancreática que se manifiesta con diabetes *mellitus* tipo 1 (7). Presenta una mayor incidencia en la población adulta, con una relación mujer vs. hombre de 3:1.

El signo más específico de insuficiencia suprarrenal primaria (89-100 % casos) es la hiperpigmentación de piel y mucosas, que puede llegar a ser difícil de detectar en pacientes con piel bronceada. Generalmente, la pigmentación se presenta como resultado de la elevación plasmática de la proopiomelanocortina, precursora de la lipotropina β , la corticotropina y la melatonina, que afecta principalmente las áreas previamente pigmentadas y expuestas al sol. Asociado a esto se presenta sintomatología por deficiencia mineralocorticoide, como hipotensión ortostática, deseo por la sal y alteraciones hidroelectrolíticas principalmente hiponatremia e hipopotasemia posterior al compromiso de la corteza suprarrenal (8). La insuficiencia suprarrenal puede confirmarse con una concentración de cortisol matutina menor de 3 $\mu\text{g/dL}$ (83 nmol/L), mientras que concentraciones mayores de 18 $\mu\text{g/dL}$ la excluyen (1). Además de ello, los valores de ACTH realizan la diferenciación entre insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria; valores por encima de 100 pg/mL indican patología primaria, mientras que valores inferiores a este demuestran patología secundaria.

El compromiso tiroideo está presente en el 70-90 % de los casos y genera principalmente tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves. Es importante considerar que las manifestaciones clínicas pueden exacerbarse posterior a la suplencia con levotiroxina, posiblemente debido al efecto potenciador de la T_4 sobre la función hepática en el metabolismo de los corticosteroides (8). Más del 50 % de los pacientes diabéticos con autoanticuerpos tiroideos progresan a enfermedad autoinmunitaria tiroidea.

Otro tipo de afecciones pueden presentarse en esta patología, que se consideran como componentes menores de naturaleza autoinmunitaria, dentro de las que destacan el hipogonadismo hipergonadotrópico (11 %), que es la manifestación más importante fuera de la tríada clásica. Es fundamental considerar que se manifiesta con amenorrea primaria, trastornos del desarrollo puberal o falla ovárica prematura que lleva a la disminución o ausencia de secreción esteroidea gonadal, lo que anula el mecanismo de retroalimentación negativa e induce el aumento sérico de LH y FSH, que puede detectarse a través de la toma de estas hormonas y realizando la confirmación de manera histopatológica con gónadas hipoplásicas, fibróticas e infiltradas con linfocitos.

Está descrito que los resultados serológicos positivos para el SPA tipo II preceden al inicio de las manifestaciones (3). Se sugiere solicitar cifras de TSH, T₄ libre, FSH, LH, testosterona, estradiol, glucosa, cortisol matutino, prueba de estimulación con ACTH, Na⁺, K⁺ y Ca⁺ séricos que demuestren la funcionalidad de las glándulas endocrinas, que pueden verse afectadas en esta entidad clínica (5). De manera preventiva, se sugiere realizar tamización a los familiares de primer grado de los pacientes con SPA tipo II, con glucemia en ayunas (3) y en los grupos de riesgo es necesario tamizar también autoanticuerpos y funcionalidad de órganos endocrinos y no endocrinos cada 3 años (6).

Se recomienda manejar la insuficiencia suprarrenal con hidrocortisona de 10 a 12,5 mg/m² por día; debe administrarse dividida en 2 o 3 dosis para alcanzar esquemas más fisiológicos. En la deficiencia de mineralcorticoide se realiza suplencia con acetato de fludrocortisona, en dosis de 0,05 a 0,2 mg/d (1).

Se confirma que la paciente evaluada tiene insuficiencia suprarrenal primaria, hipotiroidismo autoinmunitario, alopecia *areata* como manifestación inmunológica de tipo no endocrinológico y manifestaciones de falla ovárica prematura, confirmada a través de paraclínicos; todas estas son compatibles con síndrome de Schmidt. De igual manera, el control periódico en el futuro es de vital importancia, ya que permitirá identificar el compromiso de órganos afectados, pero que en el momento no causan manifestaciones y, por tanto, no han sido identificados.

Conclusión

El síndrome poliglandular autoinmunitario es una entidad clínica poco frecuente. Posiblemente su abordaje diagnóstico y terapéutico se realice de manera errónea, debido a que su presentación se asume como patologías aisladas. Por tanto, es vital conocer esta condición, sus diversas variantes y enfoques diagnósticos y terapéuticos. Es necesario que después del diagnóstico de cualquier endocrinopatía autoinmunitaria se lleven a cabo controles periódicos y se tenga presente que puede ocurrir la aparición de otra endocrinopatía sobrepuesta.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiación

Este artículo no tuvo financiación por parte de entidades públicas o privadas.

Referencias

1. Navarrete-Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmune. Rev Med Hosp Gen Méx. 2013;76(3):143-52
2. Fortich A, Mora G, Fortich Salvador A, Ramos E síndrome poliglandular autoinmune tipo II en el Caribe Cartagena Colombia Rev.cienc.biomed. 2011; 2 (1): 54-62
3. Barreda-Velut C, Salcedo-pereda R, Ticona J. Síndrome de Schmidt: diagnóstico difícil en el contexto latinoamericano. Rev Med Inst Mex Seguro Social. 2018;56(51):189-93.
4. Resende E, Novoa G, Nascimento M, Loidi L, Saborido R, Cabanas P, et al. Precocious presentation of autoimmune polyglandular syndrome type 2 associated with an AIRE mutation. Hormones. 2015;14(2):312-6.
5. Urbina-Vázquez A, Rodríguez-Lobato E, Aquino-Matus J, Ramírez-Hobak L, Arenas R, Zacarías-Castillo R. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): Enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitiligo. Med Interna Mex. 2017;33(2):241-5.
6. Gürkan E, Çetinarslan B, Güzelmansur İ, Kocabaş B. Latent polyglandular autoimmune syndrome type 2 case diagnosed during a shock manifestation. Gynecol Endocrinol. 2016;32(7):521-3.
7. Zulfiqar AA, Andres E. Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy: a retrospective study. J Med Life. 2017;10(4):250-3.
8. Smith RK, Gerrits PM. A Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 2 in a Child with Persistent Fatigue. Global Pediatric Health. 2019;6:1-5.



**En Colombia
solo al 23%**
de los pacientes se
les recomienda
suplementación
con calcio y
vitamina D,
al egreso clínico
posterior a una
fractura de
cadera.⁽¹⁾



 **Único con 1500mg de Citrato de calcio
+800 U.I. de Vitamina D.**

REFERENCIA: 1. Valladales-Restrepo, L., Durán- Lengua, M., Castro-Osorio, E., Correa- Sánchez, Y., & Machado- Albo, J. (2020). Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de adultos mayores con fracturas, en tres centros de referencia, Colombia. Rev CES Med, 34(1), 14-26.

Es un medicamento. No exceder su consumo. Leer indicaciones y contraindicaciones en la etiqueta. Si los síntomas persisten consulte a su médico. Calcibon® D 800 UI Tabletas recubiertas. Reg. Sanitario INVIMA 2018M-0014237-R1.



REPORTE DE CASO

Síndrome polidíptico-poliúrico en trastornos de la conducta alimentaria de la adolescencia

Polyuropolidipsic syndrome in adolescence eating in disorders

Sandoval L,¹ Calderón A,² Argüello L,³ Soler A,⁴ Forero C,⁵ Céspedes C⁶

¹Residente de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana; Bogotá, Colombia.

²Residente de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana; Bogotá, Colombia.

³Residente de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana; Bogotá, Colombia.

⁴Médica pediatra, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor instructor, Pontificia Universidad Javeriana; Bogotá, Colombia.

⁵Endocrinóloga pediatra, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Bogotá, Colombia.

⁶Endocrinóloga pediatra, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Liliana Sandoval, MD

Correo electrónico: liliana.sandoval@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 12/01/2020

Fecha de aceptación: 25/02/2020

Resumen

Los trastornos de la conducta alimentaria son un espectro de enfermedades psiquiátricas poco frecuentes, con una prevalencia difícil de establecer en la población pediátrica. Estos desórdenes pueden tener diversas repercusiones sistémicas, dentro de las que se encuentran las alteraciones endocrinológicas. Se presenta el caso de una adolescente remitida a urgencias desde la consulta externa de endocrinología por polidipsia y poliuria. Durante la hospitalización se descartan diabetes insípida, diabetes mellitus, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética y cerebro perdedor de sal. Por tanto, una vez excluidas las causas orgánicas, se identifica un trastorno de la conducta alimentaria que podría cursar con polidipsia psicógena.

Palabras clave: trastornos de alimentación y de la ingestión de alimentos, trastornos de ingestión y alimentación en la niñez, polidipsia psicógena, polidipsia, hiponatremia.

Abstract

Eating disorders are a spectrum of infrequent psychiatric diseases, with a prevalence that is difficult to establish in the pediatric population. They may have various systemic manifestations. We present a case of a teenager female who was referred from ambulatory endocrinology consult to the emergency department because of polydipsia and polyuria. During hospitalization, central and nephrogenic diabetes insipidus, diabetes mellitus, inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome and cerebral salt wasting syndrome were ruled out. Once the organic causes were excluded, an eating disorder with psychogenic polydipsia was identified.

Keywords: feeding and eating disorders, feeding and eating disorders of childhood, polydipsia, psychogenic, polydipsia, hyponatremia.

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son un espectro de enfermedades de origen multifactorial en el que intervienen factores emocionales, psicosociales y conductuales (1). Se caracterizan por una alteración en la ingesta de alimentos, por lo que ocurre una disminución de sustratos energéticos. Esto conduce a cambios adaptativos en diferentes sistemas con el fin de conservar las funciones vitales. En la población pediátrica, la prevalencia de los TCA es difícil de establecer, sin embargo, son más frecuentes en el sexo femenino (2). La importancia de la detección temprana se asocia a un mejor pronóstico y al restablecimiento de la homeostasis corporal (3).

Presentación del caso

Se presenta una paciente de 14 años con un cuadro clínico de 4 meses de una pérdida de peso que alcanza los 12 kg. La joven asiste a medicina general y allí se solicita la prueba de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) que estaba en el

límite inferior. Por tal motivo, se amplían los estudios de T_4 total, T_4 libre, T_3 libre, tiroglobulina y anticuerpos tiroideos antiperoxidasa, con los cuales se realiza el diagnóstico de hipertiroidismo y se inicia el manejo con metimazol.

La paciente es valorada de forma extrahospitalaria por endocrinología pediátrica y allí se descarta la existencia de hipertiroidismo, pues se observan niveles de hormonas tiroideas normales, razón por la cual se suspende el manejo. En esa oportunidad, la adolescente refiere 3 meses de amenorrea, 1 mes de hipergeusia, 2 semanas de polidipsia de predominio diurno y poliuria. En consecuencia, es remitida a urgencias para descartar una diabetes insípida.

Durante la estancia hospitalaria, se documenta la existencia de una osmolaridad sérica baja y niveles de sodio sérico limítrofes bajos y una glucemia normal (83-79 mg/dL), por lo que se descarta la diabetes *mellitus*. La paciente es evaluada por múltiples subespecialidades, incluyendo endocrinología pediátrica, dada la persistencia de poliuria, y se realiza la prueba de privación hídrica en la que se evidencia hipotensión, sed intolerable y taquicardia a las 2 horas de inicio, por lo que se suspende la fase de sed y se comienza la reposición para permitir la ingesta de 1,5 veces del volumen excretado.

Se realizan los paraclínicos de las 6 y 8 horas luego del inicio de la prueba, y se observan hiponatremia severa y osmolaridad sérica baja, registrando glucemias normales durante la totalidad de la prueba (**Figuras 1-3**). Después de ello, se suspende

la prueba de privación hídrica, sin llegar a la fase de administración de desmopresina, y se descarta una diabetes insípida.

En 24 horas se registra una ingesta de 12,4 L, con un gasto urinario de 13,2 mL/kg/h. Entre tanto, nefrología pediátrica considera la presencia de hiponatremia hipotónica con osmolaridad urinaria y sodio en orina bajo. Se indica la restricción hídrica con la corrección de la alteración hidroelectrolítica y se observa un gasto urinario normal, razón por la cual se descarta una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), así como cerebro perdedor de sal. Además, se realiza una resonancia magnética cerebral y de silla turca que reporta una leucoencefalopatía de probable origen microangiopático, de sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo, por ello se solicitan estudios complementarios que descartan una enfermedad autoinmune.

La paciente es valorada en psiquiatría infantil que considera realizar una reacción de ajuste. Se reinterroga tanto a ella como a sus familiares, quienes confirman que 8 meses antes de su ingreso hospitalario inició una dieta vegana. Al presentarse una pérdida significativa de peso, luego de 4 meses, la madre retomó la alimentación habitual, pero presentó hiporexia, dieta fraccionada, hipergeusia, pérdida del cabello, potomanía (durante 1 mes, aproximadamente 12 L diarios) y poliuria secundaria. La paciente refiere que se encontraba muy delgada y su deseo era aumentar de peso. Se consideró entonces un TCA con polidipsia psicógena, por lo cual se solicita una nueva valo-

Figura 1. Niveles de osmolaridad sérica durante la prueba de restricción hídrica hasta la octava hora: por osmolaridades persistentemente bajas, se suspende sin llegar a la fase de administración de desmopresina.

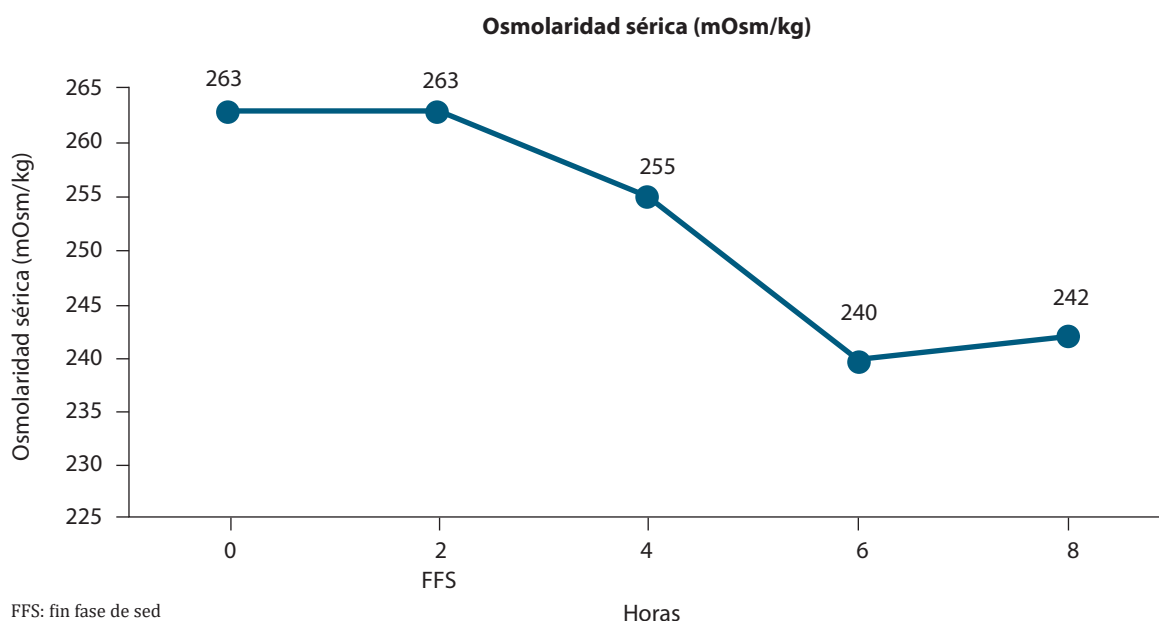


Figura 2. Niveles de sodio sérico durante la prueba de restricción hídrica hasta la octava hora: por niveles persistentemente bajos, se suspende sin llegar a la fase de administración de desmopresina.

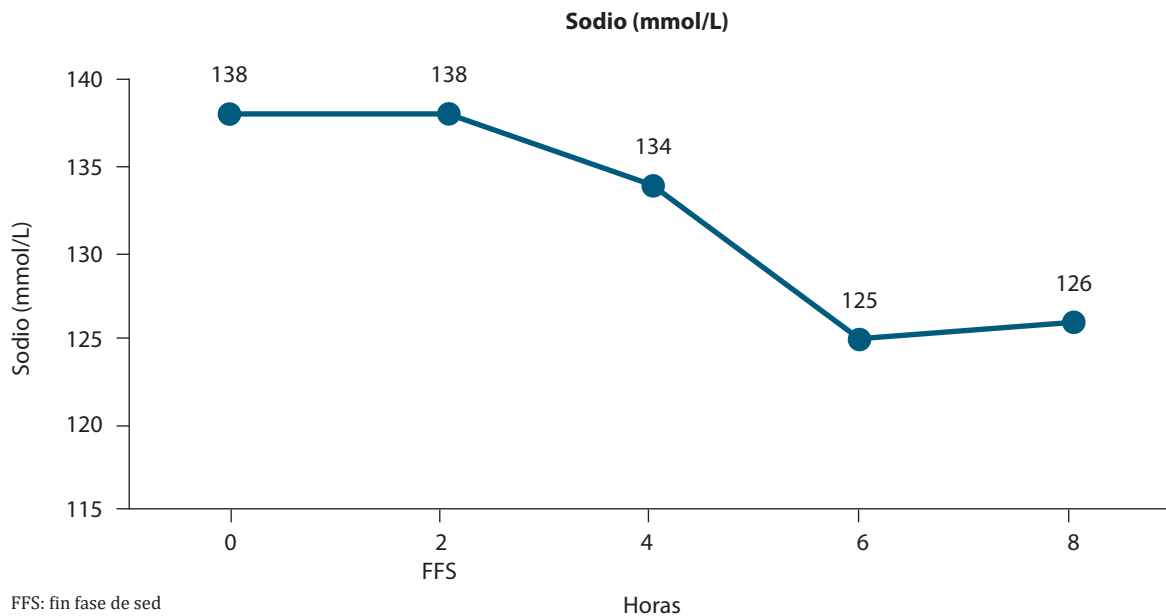
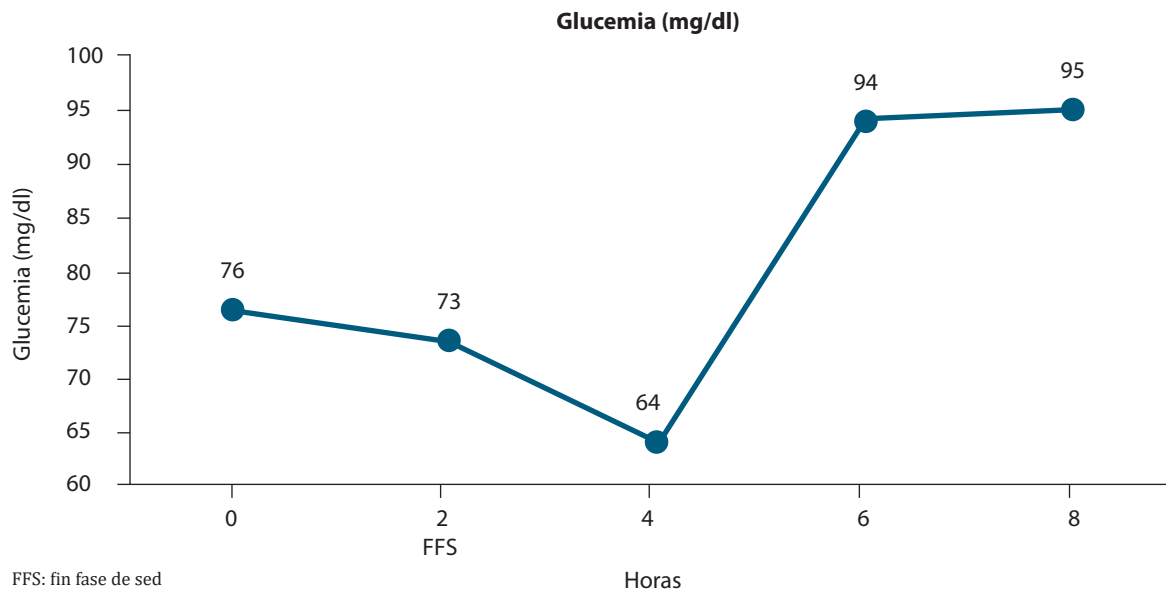


Figura 3. Niveles de glucemia durante la prueba de restricción hídrica hasta la octava hora.



ración de psiquiatría infantil que encuentra síntomas sugestivos de trastorno depresivo del adolescente e inicia manejo con sertralina y psicoterapia conductual. La paciente presenta una disminución en la ingesta de líquidos y un aumento en el con-

sumo de alimentos logrando una ganancia de peso del 1,6 % respecto al inicial y se da egreso con un manejo farmacológico y psicoterapia personal y familiar.

Discusión

Los TCA se caracterizan por la alteración en la ingesta de alimentos, lo que afecta la salud y el funcionamiento psicosocial (1). Su prevalencia en niños y adolescentes es difícil de establecer, dado el gran subdiagnóstico. Dentro de estos desórdenes se identifican la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa y los trastornos de alimentación no especificados (TANE) (2, 4). Este grupo de enfermedades tiene manifestaciones multisistémicas. Entre ellas se encuentran las endocrinológicas, las cuales han sido estudiadas principalmente en relación con la AN, mientras que su severidad está asociada con el grado de caquexia del paciente (3). En el eje hormona de crecimiento (GH) - factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) se presenta una resistencia periférica de la acción de la GH, a pesar de tener niveles normales o elevados de esta, con una disminución de los niveles de IGF-1, por la baja expresión de los receptores hepáticos de la GH (4-6).

Durante la inanición, el organismo se compensa disminuyendo la producción de estrógenos, dada la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (EHHO), lo que se asocia al hipogonadismo hipogonadotropo. Esto ocasiona amenorrea primaria, secundaria y disfunción menstrual, la cual se encuentra no solo en la AN sino en los demás TCA como lo presentó nuestra paciente (3, 5, 7). En la población pediátrica se producirá un retraso o una regresión puberal por una disminución de los niveles de testosterona y estrógenos (4).

Asimismo, en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se halla un aumento en las concentraciones de cortisol, las cuales son inversamente proporcionales a los niveles de glucemia en ayunas. Este se constituye en un mecanismo adaptativo para mantener la euglucemia (4). En cuanto al eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, en el caso descrito se reportaron niveles de TSH en el límite inferior y T3 y T4L normales, lo que es acorde con lo expresado en la literatura en TCA tipo AN, en la cual, existe un patrón eutiroideo enfermo secundario a la inanición crónica como mecanismo de adaptación a un estado de baja energía que ayuda a conservarla para funciones vitales (6, 7).

El síndrome polidipsico-poliúrico (SPP) se define como un aumento del volumen de la diuresis (>30 - 50 mL/kg/d) no concentrada, acompañado de un incremento en la ingesta de líquidos. Esta puede ser la manifestación de diabetes insípida central por secreción insuficiente de la hormona antidiurética (ADH), de diabetes insípida nefrogénica secundaria a la insensibilidad de la ADH a nivel renal y de polidipsia primaria o psicogénica, descrita en pacientes con trastornos psiquiátricos, entre ellos los de TCA.

Para establecer el origen del síndrome, en un principio se deben descartar otras causas relacionadas con la secreción y la acción de la ADH, como la hiperglucemia o la hiperpotasemia. Luego de ello, se realiza una prueba de privación hídrica (8, 9), la cual se hizo a la paciente descartando diabetes insípida, esta

es considerada el patrón de referencia para el diagnóstico diferencial del SPP y demuestra de forma indirecta la actividad de la ADH a través de la medición de la osmolaridad urinaria y, de esta forma, evalúa la capacidad de concentración en períodos de deshidratación (5). En el caso de la diabetes insípida central, la osmolaridad urinaria no sobrepasa la osmolaridad sérica durante la fase de deshidratación, pero aumenta en un 50 % luego de la administración de la desmopresina. En la diabetes insípida nefrogénica, la osmolaridad urinaria será menor que la sérica, con un aumento <50 % después del manejo con desmopresina. En la polidipsia primaria o psicogénica se encuentra una osmolaridad urinaria mayor a la sérica, con un incremento <10 % luego de la administración de desmopresina (6).

La polidipsia primaria o psicogénica se caracteriza por el consumo excesivo de líquidos y poliuria secundaria durante un tiempo prolongado y en ausencia de una causa orgánica (5). Se reporta una incidencia de entre el 6-20 % en pacientes psiquiátricos, entre los que se hallan aquellos pacientes con AN y esquizofrenia (3, 10-16). Dentro de la patogénesis, se ha descrito una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis, sed y un umbral de sed más bajo (3). La polidipsia puede conducir a una disminución de la ADH y resultar en poliuria hipoosmolar (7). Al contrario de la diabetes insípida central, en la polidipsia psicogénica la poliuria es lenta y no se presenta nicturia ni ingesta de líquidos en las noches, así como tampoco fiebre (10, 11).

La complicación más frecuente de la polidipsia psicogénica es la hiponatremia hipotónica leve, la cual se asocia a una mayor tasa de rehospitalización y a un aumento de la morbilidad. Sin embargo, la de mayor mortalidad es la hiponatremia severa secundaria a intoxicación por agua, que se caracteriza clínicamente por confusión, letargia, psicosis, convulsiones, edema cerebral y, de forma menos frecuente, rabdomiólisis (3, 10, 12-16). Durante la hospitalización, la paciente cursó con hiponatremia hipoosmolar leve, como parte de su SPP, sin llegar a presentar signos ni síntomas de intoxicación por agua.

El tratamiento de la polidipsia primaria o psicogénica tiene resultados variables y consiste en el uso antipsicóticos atípicos para manejar la ansiedad. Además, se requiere de una terapia comportamental concomitante con psicoeducación del paciente y de la familia, la cual fue implementada para el caso descrito (17).

Dentro de lo revisado en la literatura colombiana y latinoamericana no se encontraron reportes de polidipsia primaria o psicogénica asociada a TCA; solo relacionada a esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (12, 15, 16). Hay que tener en cuenta que al presentar esta entidad es importante descartar patologías psiquiátricas, dado su relación con las mismas para prevenir complicaciones multisistémicas, algunas de las cuales, pueden llevar a desenlaces fatales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

1. Silva H. DSM-5: Nueva clasificación de los trastornos mentales. *Rev Chil Neuro Psiquiat.* 2014;52(supl 1):7-8.
2. Lock J, La Via MC; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with eating disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(5):412-425.
3. Krogulska A, Nowicka D, Nowicki Z, Parzęcka M, Sakson-Słomińska A, Kuczyńska R. A loss of consciousness in a teenage girl with anorexia nervosa due to polydipsia: case report and a minireview. *Eat Weight Disord.* 2019;24(5):969-974.
4. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics.* 2014;134(3):582-592.
5. Sieke EH, Rome ES. Eating disorders in children and adolescents: what does the gynecologist need to know? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(5):381-392.
6. Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):147-157.
7. Boisseau CL. Identification and management of eating disorders in gynecology: menstrual health as an underutilized screening tool. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):572-578.
8. Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J.* 2018;48(3):244-253.
9. Trimpou P, Olsson DS, Ehn O, Ragnarsson O. Diagnostic value of the water deprivation test in the polyuria-polydipsia syndrome. *Hormones (Athens).* 2017;16(4):414-422.
10. Sailer C, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14514.
11. Metropulos D, Antoon JW. Primary Polydipsia in a Child. *Clinical Pediatrics.* 2015;54(14):1396-98.
12. Teixeira B, Perestrelo J. Psychogenic polydipsia and hyponatremia – A side effect of psychosis: a review with a case report. 2016;65(3):300-303.
13. Kara, Koray & Congologlu, Mehmet & Durukan, İbrahim & Karaman, Dursun. (2016). Psychogenic Polydipsia in an Adolescent with Eating Disorder: A Case Report. *Gulhane Medical Journal.* 58. 1. 10.5455/gulhane.152162.
14. Støving RK. Mechanisms in endocrinology: Anorexia nervosa and endocrinology: a clinical update. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):R9-R27.
15. Aguiar DT, Monteiro C, Coutinho P. Recurrent rhabdomyolysis secondary to hyponatremia in a patient with primary psychogenic polydipsia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(1):77-81.
16. Cruzado Díaz L., Kruger Malpartida H., Borda Olivos F. Polidipsia psicógena complicada con hiponatremia y rabdomiólisis: reporte de un caso. *Rev medica hered.* 2012;17(3):183.
17. Bhatia MS, Goyal A, Saha R, Doval N. Psychogenic Polydipsia - Management Challenges. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2017;29(3):180-183.

JUXTAPID ES EFECTIVO EN LA DISMINUCIÓN DE C-LDL PARA LOGRAR METAS

Reducción de C-LDL en la semana 26

Desenlace primario

Reducción del

40-50%

frente a los niveles basales^{1,4}

Reducción de C-LDL en la semana 78

16 (70%) de los pacientes lograron las metas de <100mg/dL, establecidas por EAS

9 (39%) lograr las metas de <70mg/dL al menos en una ocasión²

Juxtapid fue evaluado en un ensayo clínico de fase 3, de un solo brazo, durante 78 semanas donde 29 pacientes adultos con **Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHO)** fueron tratados con **Juxtapid** como tratamiento principal, incluyendo otras terapias complementarias (en el 63% de los pacientes)¹

- La dosis de **Juxtapid** fue escalada en base a la tolerabilidad de los pacientes (5mg-60mg/día)¹
- El criterio de valoración principal del estudio fue la reducción porcentual de los niveles de C-LDL en la semana 26¹

Después de 78 semanas, los pacientes pudieron ingresar a una extensión del estudio y recibieron tratamiento durante 5.7 años³

1. Cuchel M, et al. Lancet 2013;381:40-6

2. Blom et al. Orphanet Journal of Rare Disease (2018)

3. Blom DJ, et al. Circulation 2017;136:332-5

4. Lojuxta® (lomitapide) hard Capsules Summary of Product Characteristics. Available from www.medicines.org.uk/emc

ARTÍCULO DE HISTORIA

El descubrimiento de la insulina

The discovery of insulin

Jácome A¹

Este artículo se tomó de: Jácome A. El descubrimiento de la insulina. En: Pinzón Barco JB, editor. Insulinoterapia: una travesía de principio a fin. Bogotá: Distribuna Editorial Médica; 2020. p. 1-10.

¹Miembro de número, Academia Nacional de Medicina de Colombia. Miembro honorario, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Editor emérito, Revista Medicina

Resumen

La insulina fue descubierta en Toronto en el verano de 1921. Los gestores del descubrimiento fueron Banting y Best, quienes permanecieron encerrados en aquellos calurosos meses haciendo experimentos en perros. Tanto estos dos investigadores como McLeod, quien era el profesor y jefe de Fisiología en Toronto, y Collip, quien enderezó las investigaciones hacia un producto más puro, reclamaron también su derecho. Zuelzer, en Alemania, Paulesco, en Rumania, y Scott, en Estados Unidos, lo hicieron igual y con anterioridad. Todos estos fueron rescatados por los historiadores en décadas posteriores, pero el premio Nobel lo ganaron Banting y McLeod, y con ellos perdurará el recuerdo.

Palabras clave: insulina, laboratorios Connaught, Frederick Banting, Charles Best, Universidad de Toronto.

Abstract

Insulin was discovered in Toronto during summer of 1921. Credit for discovery has traditionally been given to Banting and Best, two researchers that remained enclosed in a laboratory during that hot season, performing experiments in a number of dogs. These two researchers claimed being the ones to make that discovery, but so did McLeod, Professor and Chief of the Department of Physiology at University of Toronto, and Collip, who led research towards obtaining a less contaminated hormonal preparation. The German Zuelzer, the Romanian Paulesco and the American Scott, performed similar experiments with pancreatic extracts and obtained same results, although they did them before the Canadians. Work done by the latter was rescued by historians in later years, but Nobel Prize was won by Banting and McLeod, and the milestone will most likely be linked to them.

Key words: insulin, Connaught laboratories, Frederick Banting, Charles Best, University of Toronto.

Introducción

Desde finales del siglo XIX, varios investigadores intentaron aislar la insulina a partir de páncreas de mamíferos, pero fueron Frederick Banting y Charles Best los que tuvieron éxito, en el verano de 1921. Esto ocurrió en la Universidad de Toronto gracias a la tenacidad del ortopedista Banting, quien tuvo una idea luminosa para lograr el importante hallazgo científico, con la ayuda de Best, un estudiante de Medicina, que, sin embargo, ya tenía un título de fisiólogo. También influyó la cooperación posterior del profesor y jefe de fisiología de la misma universidad, John James Rickard Macleod, y del bioquímico James B. Collip (1-4). Aunque esta es la forma convencional de ver el asunto, hay historiadores que le dan más crédito a Paulesco (5, 6) o a Collip (7).

Ante la pregunta *¿quién descubrió la insulina?*, se ha dicho que primero fue una idea que conformó una hipótesis, la que intentó comprobarse; finalmente, fue la convicción de Banting (y también de Paulesco) para lograr la obtención de un preparado útil para tratar diabéticos.

Se descubren los islotes

Paul Langerhans (1847-1888) –siendo estudiante– descubrió los islotes pancreáticos, que describió como “montoncitos de células” en su tesis de grado. Langerhans fue un médico berlinés, que tuvo como profesores a Haeckel, Conheim y Virchow. Entre el verano de 1867 y el otoño de 1868 realizó investigaciones sobre la estructura del páncreas, tema de su tesis de doctorado. En su experimentación utilizó, sobre todo, conejos a los que inyectaba un colorante (azul de Prusia) en el conducto pancreático para visualizar las ramificaciones y la estructura del sistema excretor. Así descubrió las células glandulares que secretan las enzimas digestivas pancreáticas. Distinguió varios tipos celulares, entre estos unas células pequeñas, poligonales, sin gránulos, que tenían el aspecto de manchas diseminadas en el interior del parénquima. Las

describió como *células pequeñas*, de contenido prácticamente homogéneo y de forma poligonal, con núcleo redondeado sin nucleolo y unidas siempre de dos en dos o formando pequeños grupos. El patólogo admitió que ignoraba la función de estas células. En 1893, el francés Gustave-Édouard Laguesse afirmó que quizá fabricaran algún producto de secreción interna y las denominó *islotas de Langerhans* (8).

Diabetes por pancreatectomía

El experimento más connotado de cirugía experimental en el estudio de un trastorno metabólico fue el que realizó el cirujano Oscar Minkowski (1858-1931) –con la colaboración del farmacéuta Josef von Mering– en 1889. Este último estaba interesado en los procesos de la digestión de las grasas y en el papel del páncreas, por lo que ligó el conducto de este órgano para observar sus efectos, aunque la ligadura dio efectos parciales. Tal vez basado en una afirmación de Claude Bernard unos años antes, creyó que los animales con los que experimentaba morirían si les hacía una pancreatectomía total, en la cual no era tampoco experto. En un encuentro casual con Minkowski discutió su hipótesis sobre la importancia del desdoblamiento de las grasas en ácidos grasos libres para la emulsión y absorción de una comida rica en grasas. Para ver si existía dicha participación pancreática en la digestión, procedieron a la pancreatectomía de unos perros en el laboratorio de Naunyn, experto en diabetes. Aunque en el momento de la experimentación los dos alemanes desconocían la literatura sobre resultados de pancreatectomías, ambos eran personas interesadas en el estudio del metabolismo de los carbohidratos. Cuando semanas después tuvieron anotadas todas las observaciones, hicieron una corta publicación sobre los resultados de la operación. Los animales mostraban una sed insaciable, una elevada producción de orina, pérdida de peso a pesar de buena ingesta y un gran apetito; curiosamente, estos eran los síntomas de la diabetes. Fue Minkowski –por ausencia de Von Mering– quien detectó la glicosuria en la orina de estos perros, sorprendido ante el hecho de que el animal entrenado orinaba por todo el laboratorio. La glicosuria persistió a pesar de un ayuno de dos días o una dieta hecha solo a base de carnes. Se presentó también cetonuria y el glicógeno desapareció de los tejidos donde habitualmente se encuentra, hígado y músculo. La diabetes experimental les hizo deducir que el páncreas contenía alguna sustancia crucial para el metabolismo de la glucosa, por lo que Von Mering consideró que el páncreas realizaba dos funciones, una externa –la producción del jugo pancreático para la digestión de los alimentos– y otra interna, que producía una sustancia reguladora de la glucemia (algo parecido a las conclusiones de Claude Bernard sobre las funciones del hígado). Minkowski intentó disminuir la glucemia con extractos pancreáticos, pero sin resultados.

Aquellos fueron los tiempos de la guerra franco-prusiana, que según Rachmiel Levine aportó algunas cosas al conoci-

miento de la diabetes, una de las cuales fue la mejoría de la enfermedad en los enfermos sometidos a la hambruna que causó el sitio de París; la otra, el hecho de que al quedarse con la región de Alsacia-Lorena, los alemanes invirtieron en el desarrollo de la Universidad de Estrasburgo, donde fue nombrado Bernard Naunyn –el principal internista y diabetólogo europeo– director de Medicina. Entre las personas que se llevó a trabajar estaban, además de los dos investigadores que hemos mencionado, el famoso farmacólogo Schmiedeberg –con quien Naunyn editó una prestigiosa revista– y otros como Ernst Stadelmann y Adolf Magnus-Levy, quienes –con Minkowski– demostraron la acidosis diabética por el ácido beta-hidroxibutírico. Todos estos trabajos contaron con el apoyo y supervisión de Naunyn, así como con la producción de una diabetes experimental florizcínica por Von Mering y luego la producida por pancreatectomía por Mering y Minkowski (8).

Comprobando la hipótesis de la insulina

Con estos antecedentes, ya se pensaba que en el páncreas debía haber una sustancia u hormona, que Meyer, en 1909, había denominado *insulina*, en caso de que existiese. Después de los experimentos de Oscar Minkowski, que comprobaron la diabetes experimental, Opie y Sobolev, de manera independiente, habían afirmado que los islotes pancreáticos eran necesarios para el control metabólico de los carbohidratos y que la patología de estas células era la responsable de la diabetes (9).

El internista Georg Ludwig Zuelzer había preparado un extracto pancreático que había administrado en perros con glicosuria causada por epinefrina –e incluso a algunos pacientes– y observó algunos efectos hipoglicemiantes, pero dicho extracto resultó tóxico por ser a base de alcohol. El rumano Nicolae Paulesco había obtenido observaciones parecidas, pero no había podido continuar sus experimentos debido a la Gran Guerra. El fisiólogo Marcel Eugène Gley había depositado una carta sellada en la Sociedad de Biología de París, para abrirla hasta que él lo ordenara. En la carta titulada afirmaba que había preparado un extracto a base de los restos atróficos de páncreas de conducto ligado, que había disminuido la glicosuria de un perro pancreatectomizado. Hay quienes dicen que este francés tenía poca confianza en sus investigaciones. También trabajaron en el tema los norteamericanos Israel Kleiner, Ernest Scott y John Murlin y Benjamin Kramer (10-12).

El caso del fisiólogo Paulesco –de Bucarest– es, al parecer, más injusto. Los rumanos protestaron fuertemente por la adjudicación del Nobel de la insulina a los canadienses, pues consideraban que su compatriota fue el primero que había hecho el descubrimiento. En 1916, él tuvo éxito en el desarrollo de un extracto pancreático acuoso que normalizaba la glicemia en los perros diabéticos, pero no pudo continuar sus experimentos debido a la primera gran conflagración europea. Sin embargo, al finalizar la guerra, continuó con sus experimentos

y aisló la pancreína, su versión de la insulina. Dicen sus defensores que entre abril y junio de 1921, Paulesco presentó cuatro trabajos ante la sección rumana de la Sociedad de Biología de París (que resumían sus investigaciones) y luego logró publicar en el número de agosto de 1921 de la revista belga *Archives Internationnelles de Physiologie* un extenso artículo sobre el papel del páncreas en la asimilación de los alimentos. En abril de 1922 consiguió una patente del gobierno rumano para la fabricación de la pancreína, pero estos hechos fueron ignorados por la comunidad internacional. Intentos posteriores de dar crédito a los trabajos del rumano se frenaron por razones políticas, ya que el fisiólogo consideraba que había un complot judeo-masónico contra la nación rumana. En todo caso, los canadienses fueron más eficientes y rápidos; trabajaron duro, en condiciones difíciles (13, 14).

Una idea que se volvió obsesiva

A finales de octubre de 1920, el médico canadiense Frederick Banting (1891-1941) era preparador de fisiología en la escuela de medicina en London, Ontario. Después de servir como combatiente en la Primera Guerra Mundial, regresó para ejercer en su región de origen y completó su tiempo del consultorio dictando clases. Tenía experiencia quirúrgica en ortopedia infantil, ya que había trabajado en el Hospital para Niños Enfermos de Toronto. Sin ser un científico, en el fondo tenía la vocación. Cuando le asignaron dictar una clase sobre fisiología del páncreas, se encontró –de manera casual– el número más reciente de *Surgery, Gynecology & Obstetrics* y leyó un artículo de Moses Barron sobre un caso de litiasis pancreática encontrado al azar después de cientos de autopsias (15). En la necropsia, se encontró una atrofia de los ácinos con persistencia de las células de los islotes, algo parecido a lo que se observaba al bloquear por ligadura un conducto pancreático. Barron, nacido en Rusia, pero educado en Minnesota, confirmó de esta manera lo que su compatriota Sovolev había descubierto antes en conejos, perros y gatos, pues al ligar el conducto pancreático empezaban a atrofiarse los ácinos productores de enzimas y quedaba como remanente el tejido correspondiente a los islotes de Langerhans. Es decir, había dos tipos de tejidos pancreáticos con productos y acciones totalmente diferentes (1).

A Banting, las conclusiones del artículo le daban vueltas en la cabeza. Como esa noche no pudo conciliar el sueño, se levantó en la madrugada y escribió: “Diabetes. Ligar el conducto pancreático del perro. Mantener los perros vivos hasta que se degeneren sus ácinos y queden los islotes. Tratar de aislar la secreción interna de estos para aliviar la glicosuria” (1).

Por fin, la insulina

Banting se propuso aclarar el asunto, pero al no encontrar ayuda en su facultad, le recomendaron que acudiera al profesor

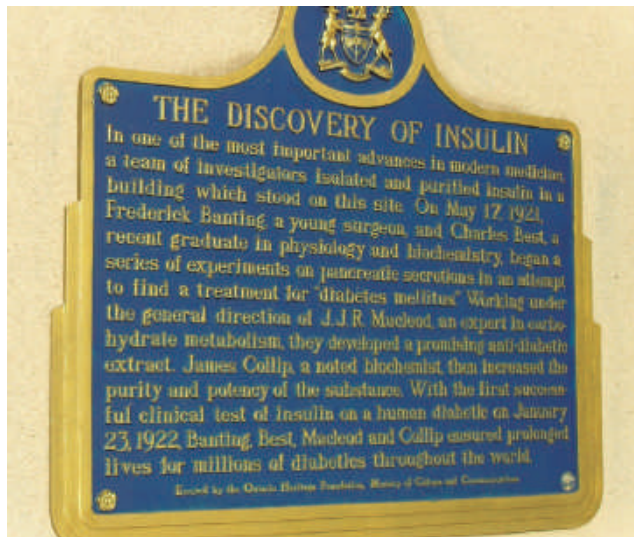
John James Rickard Macleod, jefe de fisiología de la Universidad de Toronto, para exponerle su idea simplista y pedirle ayuda.

Convencer a Macleod no fue fácil, pues él –aunque era conocedor del metabolismo de los carbohidratos– tenía la idea prevalente en Europa de que el control de la glicemia tenía lugar en algún centro del sistema nervioso central. Es de anotar que sería de gran ayuda la tecnología reciente, que permitía medir la glicemia con un volumen de sangre cien veces menor, más exacto y rápido (16, 17). Con eso y todo, Macleod exigió que se midiera la relación glicemia/nitrógeno ureico, que se consideraba más representativa del estado metabólico. Un desinformado Banting tenía la idea de que el problema de la diabetes era la glicosuria, parámetro que pensaba medir en sus futuros experimentos.

Este joven inexperto no podía lograr mejores resultados que los fisiólogos y los verdaderos investigadores que fallaron en el intento, pensaba el profesor. En la época, había un axioma que decía: “Lo que el jefe dice siempre es correcto”. Pero eso no iba con Banting, que era insistente y en tres visitas seguidas logró su objetivo. En el verano de 1921, Macleod le prestó, con displicencia, su laboratorio y 10 perros, y como un proyecto de verano le asignó como asistente a Charles Best, un futuro estudiante de Medicina que tenía ya un grado de *baccalaureate* en Fisiología y Bioquímica (1). El otro candidato para investigar era su compañero Edward Clark Noble –quien perdió su opción tras el lanzamiento de una moneda– y fue asignado a un proyecto en otra institución (4). No fue mucho lo que se les dio a estos ilusos, pero así se gestó el descubrimiento de la insulina. En un comienzo, Macleod estuvo allí, y su idea era, guardada las proporciones, la de trasplantar el tejido remanente posligadura, pero pronto viajó a Escocia de vacaciones.

Solos ya –aunque en comunicación con Macleod– los canadienses fracasaron en el intento de atrofiar totalmente el páncreas mediante la ligación del conducto de Wirsung; hubo recanalización, se presentaron infecciones y en poco tiempo murieron 7 de los 10 perros. Sin perder su entusiasmo, salieron a comprar perros callejeros económicos, en un momento en el que había gran activismo entre los protectores de animales. El dinero para esto provino de la venta de un carro marca Ford que Banting tenía. Pronto encontraron que no era necesaria la ligadura del conducto e idearon una técnica para retirar todo el páncreas y buscar la atrofia. Luego lograron hacer un extracto del páncreas remanente; tajadas de este fueron colocadas en solución de Ringer, enfriadas y maceradas en mortero y luego filtradas. Una hora después de inyectada la solución a un *terrier* diabético en coma, este se levantó y movió la cola. Su glicemia descendió para volver a subir después de pasar azúcar por una sonda nasogástrica, aunque ni la hiperglicemia ni la glicosuria fueron tan marcadas como sucedió con un perro pancreatectomizado, al que no se le dio el extracto (4, 5). Los dos investigadores habían hecho un descubrimiento extraordinario (Figura 1).

Figura 1. Placa sobre el descubrimiento de la insulina, erigida por la Ontario Heritage Foundation, Ministerio de la Cultura y de la Comunicación del Canadá. Tomado de: *The discovery of insulin* por Cria-cow, que está autorizado bajo la licencia CC BY-NC-SA 2.0. Creative Commons autoriza su reproducción sin fines comerciales.



Banting y Best visitaron mataderos y carnicerías para conseguir páncreas de ganado vacuno. También supieron por la literatura que los páncreas fetales tenían más islotes y menos ácidos y empezaron a usarlos. Asimismo, utilizaron páncreas de cerdo para obtener “isletina” en cantidades pequeñas. Al regreso de Macleod, Banting y Best tenían debidamente documentados los resultados sobre 72 perros hechos diabéticos. A pesar de esto, Macleod ordenó repetir los experimentos, lo que hicieron (18-20). En los experimentos también se había usado la secretina para dejar exhausto el páncreas de su jugo. En opinión de Michael Bliss, el historiador más importante de lo ocurrido en Toronto, “La investigación realizada por Banting y Best fue tan mal hecha, que sin la ayuda posterior de Macleod y de Collip [...] el destino de los 2 jóvenes canadienses hubiera sido el de desaparecer en la historia de la medicina” (1, 2). Con todo, Macleod ordenó que la totalidad del esfuerzo del departamento se dedicara a la investigación de la insulina.

A Banting no le caía bien el escocés y sus suspicacias y exigencias le producían más escozor. Estuvo a punto de dejar todo, pero Best –con quien había desarrollado una excelente relación– lo convenció de no hacerlo. En una presentación inicial ante un grupo de fisiólogos (posteriormente publicada), el manejo que le dio Macleod a la presentación hizo pensar que él y su grupo habían descubierto la insulina (21). Al año siguiente, sus investigaciones fueron publicadas en el *Canadian Medical Association Journal* (22). Fue un informe preliminar, seguido de otro más detallado (23). Más tarde, se sumaría el bioquímico James B. Collip al grupo, para hacer importantes

contribuciones en la purificación del extracto insulínico, lo que permitió su uso en una buena cantidad de pacientes que empezaron a llegar ante la dispersión de la noticia, de que una nueva droga podía salvarlos. Eli Lilly & Co., (Novo) Nordisk, a través de Krohl, y Wellcome colaboraron en la comercialización de la insulina (1-5, 24).

Los laboratorios Connaught

Un médico de la Universidad de Toronto y bacteriólogo del Instituto Pasteur, John G. Fitzgerald, estableció un laboratorio para producir antitoxina diftérica en una finca de caballos, herencia de su mujer. Al trasladarse a una finca más grande, la empresa adoptó el nombre de *Connaught Antitoxin Laboratories and University Farm*, por el duque de Connaught, que era el gobernador general de Canadá en la época de la Primera Guerra Mundial. Aunque este laboratorio siempre ha estado dedicado a la investigación y producción de vacunas, fue uno de los receptores del descubrimiento de la insulina (por su conexión con la Universidad de Toronto) y Charles Best fue su presidente. Este hecho impulsó el rápido crecimiento y el desarrollo de métodos de producción de la insulina a gran escala. Álvaro Morales Gómez, un urólogo colombiano egresado de la Universidad Javeriana de Bogotá –y compañero de clase de quien esto escribe– hizo allí parte de su entrenamiento, investigó y fue conferencista de esta institución, aunque su fuerte es la andrología y la urología oncológica. De paso hay que anotar que también hizo parte de sus estudios en la Universidad de Aberdeen, Escocia, donde estudio Macleod. Connaught hace parte ahora de Sanofi-Pasteur, la rama de Sanofi-Aventis dedicada a las vacunas.

Macleod consideraba que había dado suficiente crédito a los investigadores originales, tanto, que declinó el ofrecimiento de poner su nombre en la lista de autores del artículo sobre la insulina. La relación entre Banting y Macleod empeoró cuando ambos ganaron el Nobel de Medicina en 1923; el ortopedista entonces compartió su premio con Best; el escocés hizo lo propio con Collip. Banting denigraba a Macleod por un conflicto de personalidades. Los argumentos de Best en cuanto al Nobel se debieron a su sed de reconocimiento.

El preparado de Collip empezó a usarse en pacientes jóvenes gravemente descompensados, entre los que se encontraban Leonard Thompson, de 14 años, Elizabeth Hughes (hija del secretario de estado de los Estados Unidos) y varios enfermos más (25). Macleod luego estuvo extrayendo insulina de ciertos peces ricos en ella, con la idea de ayudar en la producción, pero la idea se desechó (26).

Banting fue nombrado profesor en la universidad, pero al incorporarse nuevamente al ejército, perdió la vida en un accidente aéreo en el tiempo de la Segunda Guerra Mundial, a los cuarenta y nueve años. En sus últimos tiempos se había dedicado a estudiar la fisiología pulmonar (18). Macleod fue mé-

dico de la Universidad de Aberdeen –en su país natal–, luego estudió en Leipzig, fue demostrador de fisiología en la facultad de Medicina de Londres, donde también dictó conferencias de bioquímica, hasta el momento una ciencia en ciernes. Posteriormente, se trasladó a Cleveland (Universidad Case Western Reserve) y finalmente fue elegido profesor de Fisiología en la Universidad de Toronto. Allí se dedicó a trabajar en el metabolismo de los carbohidratos. Escribió once libros (1).

La decisión sobre quién descubrió la insulina fue de la Comisión del Nobel de Medicina, después de la visita de uno de ellos a las instalaciones de Toronto. Sigue siendo una decisión polémica un siglo después, ya que los otros investigadores citados (Zuelzer, Paulesco y Scott) también inyectaron un extracto pancreático con alto grado de impureza, que igualmente redujo los niveles de glucemia, y esto lo hicieron antes que los canadienses (27). No hay duda de que el emprendedor fue Banting, ni de que el fisiólogo Best le ayudó en la investigación, pero sin la repetición de los defectuosos experimentos ordenada y guiada por McLeod, sin las técnicas de purificación que aportó Collip y sin la entrada en escena de la casa americana Lilly para la fabricación industrial, el hecho no habría pasado de ser anecdótico. Existen bastantes argumentos a favor de los otros científicos, pero aparte de las discusiones académicas de los historiadores, el recuerdo continuará ligado a los que ganaron el Premio Nobel.

La era postinsulina

El gran clínico americano Elliot P. Joslin se dio cuenta, sin embargo, de que solucionar el problema diabético no era así de simple; por supuesto que antes de Banting, Best y Macleod,

dos de cada tres diabéticos con cetoacidosis morían y para evitarlo acudían a las dietas emancipantes de Allen; con la insulina, la mortalidad por esta complicación aguda se redujo a su mínima expresión. Al prolongarse la vida del diabético, pasaron entonces las complicaciones crónicas a constituirse en el problema real (1).

Frederick Sanger dilucidó la estructura proteica de la hormona. Más tarde, Steiner descubrió el precursor proinsulina. En la década de los 30, Abel, y luego Scott, lograron cristalizar la hormona y hacer preparaciones puras de esta. Para esta época, en Copenhague, el grupo formado por Hans Christian Hagedorn y Birger N. Jensen, con algunas luces del nobel Khrogh, interesado también en la insulina, presentaron en 1936 una insulina de absorción lenta, que resultó de la unión de la hormona con la protamina, una proteína básica. Con esta molécula se lograron preparados comerciales de insulina, como la protamina zinc y otras. La estructura cristalina de la insulina en estado sólido fue determinada por Dorothy Hodgkin.

Cuenta el endocrinólogo colombiano Efraim Otero que, en 1958, cuando era residente de endocrinología del Presbyterian Hospital, Universidad de Columbia en Nueva York, tuvo la oportunidad de conocer personalmente al señor Colt, uno de los primeros pacientes del profesor Palmer, jefe de medicina interna de Columbia. Este enfermo era un diabético juvenil tratado veinticinco años atrás con los primeros extractos impuros procedentes de Toronto, que le salvaron la vida y le permitieron sobrevivir todo ese tiempo. Los cálculos hechos en ese entonces mostraron que las dosis salvadoras, en términos modernos, probablemente no habrían excedido la cantidad de una a dos unidades internacionales diarias (8).

Referencias

1. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: The University of Chicago Press; 1982.
2. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(Suppl 1):S2-8. doi: 10.1016/S0168-8227(11)70007-9
3. Best CH. Reminiscences of the Researches which Led to the Discovery of Insulin. *Can Med Assoc J.* 1942;47(5):398-400.
4. Rafuse J. Seventy-five years later, insulin remains Canada's major medical-research coup. *CMAJ.* 1996;155(9):1306-8.
5. Medvei VC. A History of Endocrinology. Lancaster, Boston: MTP Press Limited; 1982.
6. Paulesco NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique. *C.R. Soc. Biologie.* 1921;85:555-559.
7. Lestrade H. [The discovery of insulin]. *Bull Acad Natl Med.* 1996;180(2):437-45.
8. Jácome-Roca A. Historia de las hormonas. Bogotá: Academia Nacional de Medicina. Prismagraf Editores; 2008.
9. Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islets of Langerhans. *J Exp Med.* 1900;5(5):527-40. doi: 10.1084/jem.5.5.527
10. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Am J Physiol.* 1912;29(3):306-10. doi: 10.1152/ajplegacy.1912.29.3.306
11. Kleiner IS. The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J Biol Chem.* 1919;40:153-70.
12. Murlin JR, Kramer B. The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glycosuria and the respiratory metabolism of depancreatized dogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1913;15:365-383.
13. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002;48(12):2270-88.
14. Alpert JS. An Amazing Story: The Discovery of Insulin. *Amer J Med.* 2016;129(3):231-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.001
15. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynec Obstet.* 1920;31:437-48.
16. Lewis RC, Benedict SR. A method for the estimation of sugar in small quantities of blood. *J Biol Chem.* 1915;20:61-72.
17. Folin O, Wu H. A system of blood analysis. Supplement I. A simplified and improved method for determination of sugar. *J Biol Chem.* 1920;41:367-374.
18. Bliss M. Rewriting medical history: Charles Best and the Banting and Best myth. *J Hist Med Allied Sci.* 1993;48:253-74.
19. Collip JB. Frederick Grant Banting, discoverer of insulin. *Sci Monthly.* 1941;52:473-4.
20. Pratt JH. A reappraisal of researches leading to the discovery of insulin. *J Hist Med Allied Sci.* 1954;9(3):281-9.
21. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, Macleod JJR, Noble EC. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Trans Assoc Am Physicians.* 1922;37:337-47.

22. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Preliminary report. Can Med Assoc J. 1922;12:141-6.
23. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med. 1922;7(5):251-266.
24. Poulsen JE. The impact of August Krogh on the insulin treatment of diabetes and our present status. Acta Med Scand Suppl. 1975;578:7-14. doi: 10.1111/j.0954-6820.1975.tb06497.x
25. Cooper T, Ainsberg A. Breakthrough – Elizabeth Hughes, the Discovery of Insulin, and the Making of a Medical Miracle. New York: St. Martin's Griffin Publishers; 2010.
26. Macleod JJR. The source of insulin. A study of the effect produced on blood sugar by extracts of the pancreas and principal islets of fishes. J Metab Res. 1922;2:149-72
27. Leiva A, Brugués E, Leiva-Pérez A. The discovery of insulin: Continued controversies after ninety years. Endocr Nutr. 2011;58(9):449-56. doi: 10.1016/j.endonu.2011.10.001

RÓMPELA TODOS LOS DÍAS

CON EL PODER
DEL HUEVO



"Yo como huevos diariamente porque me ayudan a mantener la masa muscular gracias a su proteína y vitamina B12".

Eduardo, bailarín.



www.huevos.com.co

   @elpoderdelhuevo



PROGRAMA HUEVO



FENAVI
Federación Nacional de Asociaciones de Productores
Fondo Nacional Pyileto

CARTA AL EDITOR

Los 5 correctos en salud aplicados en la consulta

Doctor

Enrique Ardila

Editor

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Apreciado Dr. Ardila:

La tasa metabólica basal (TMB) representa la integración de la actividad mínima de todos los tejidos en el cuerpo en condiciones de estado estable. El término *basal* se usó para distinguir entre la energía que se gasta al realizar actividad física y estar en reposo.

La TMB es la tasa diaria de metabolismo energético que un individuo necesita mantener para preservar la integridad de las funciones vitales. Generalmente, se expresa como la producción de calor o consumo de oxígeno por unidad de tamaño corporal.

Magnus-Levy acuñó el término *metabolismo basal* en 1899. Este término fue de gran valor para los primeros investigadores, debido a que enfatizó la necesidad de realizar los experimentos en condiciones estrictamente estandarizadas, como la ausencia de actividad muscular gruesa, estado posabsorbente, disturbio emocional mínimo, vigilia, condición nutritiva normal, ausencia de enfermedad o infección, y ambiente termoneutral.

Sin embargo, para la medición de la TMB se deben cumplir las siguientes condiciones:

- El sujeto debe estar completamente descansado, tanto antes como durante las mediciones. Debe estar acostado y completamente despierto.
- El sujeto debe estar en ayunas durante al menos 10 a 12 horas antes de tomar las medidas.
- El entorno en el que se toman las medidas debe ser termoneutral (22-26 °C) para que no haya un efecto termorregulador en la producción de calor.
- El sujeto debe estar libre de estrés emocional y familiarizado con el aparato utilizado.

En las personas con actividades normales, la cantidad de energía proporcionada por su alimentación debe cubrir las demandas del metabolismo basal más las cantidades adicionales necesarias para la actividad física asociada con los requerimientos corporales esenciales y también las impuestas por el trabajo físico asociados con la ocupación, actividades sociales y actividades de ocio.

La medición de la TMB en humanos atrajo un considerable interés durante la primera parte del siglo XX. Se utilizó principalmente para el diagnóstico de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las pruebas de TMB marcaron una nueva era en la medicina clínica. Bedale en 1923 describió el primer estudio exhaustivo para utilizar la TMB como base para estimar los requerimientos de energía humana (1), lo cual tomó mayor importancia en 1985 al publicarse el documento de la Food and Agriculture Organization/Organización Mundial de la Salud/Organización de las Naciones Unidas (FAO/OMS/ONU) (2) sobre los requisitos de energía y proteínas que propuso, por primera vez, el uso del gasto de energía (por lo tanto, de la TMB) en la ingesta de los alimentos para calcular las necesidades energéticas. Este nuevo enfoque para estimar los requerimientos de energía enfatizó la necesidad de estimar con precisión la TMB en poblaciones que viven bajo diversas condiciones climáticas y ambientales, pues la subestimación o sobreestimación de la TMB afecta gravemente la estimación general de los requerimientos de energía.

En este informe se deja claro, por primera vez, dos propósitos principales para determinar los requerimientos energéticos: el fin prescriptivo, es decir, para hacer recomendaciones sobre el nivel de consumo que se debe mantener en una población; y el segundo, el fin de diagnóstico; es decir, la evaluación de las necesidades alimentarias en una población (p. ej. macronutrientes).

Es importante reconocer que el objetivo principal de las primeras medidas de la TMB (1900-1950) fue diagnosticar el hipotiroidismo o el hipertiroidismo, no estimar los requerimientos de energía; por esta razón, se debe aclarar el tipo de población en las que se realizaron los estudios iniciales, el propósito y la función del cálculo para poder brindar de forma adecuada una aplicación óptima de la TMB.

En la última década se han usado mucho ciertos términos como *metabolismo lento*, *metabolismo rápido*, *metabolismo acelerado* y, por consiguiente, el concepto de medicamentos *aceleradores* o dietas para *acelerar*, entre otros; que más allá de un con-

cepto *mágico* no aportan en el manejo del paciente con ciertas alteraciones, que es el público cautivo de este tipo de mercado.

Para las áreas asociadas con este problema es una obligación retomar *los 5 correctos en salud*. En el caso de la TMB, se debe considerar si es el paciente correcto (validación poblacional en pacientes obesos, con sobrepeso o normopeso), la fórmula correcta (uso de la fórmula que mejor se aproxime al paciente dada su condición nutricional y superficie corporal), la dosis correcta (¿se está calculando la TMB para el propósito adecuado?, cálculo de requerimientos energéticos), la vía correcta (instrumento adecuado con preparación adecuada) y el horario correcto (momento del día en el que se realice el cálculo de la TMB). El uso de la TMB para sugerir que no se sigue el

plan nutricional o la actividad física correcta, o el uso de medicamentos *aceleradores* hace parte de una mala práctica, que se distancia de la máxima de la medicina *primum non nocere*, con la cual se debe siempre garantizar un acto honesto y asumir que la mala información, la confusión y la generación de metas poco alcanzables favorecen la frustración y mala adherencia del paciente con problemas de sobrepeso y obesidad, lo cual genera perjuicios directos en la resolución de su patología.

Ricardo J. Rosero Revelo

Médico internista y endocrinólogo.

*Centro de Obesidad, Dismetabolismo y Deporte (COD²),
Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.*

Referencias

1. Bedale EM. Energy expenditure and food requirements of children at school. Proceedings of the Royal Society of London. 1923;94:368-404.
2. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 1985;724:1-206.

CARTA AL EDITOR

Conclusiones de la primera mesa de trabajo en diabetes

Este texto está basado en un documento que presenta las memorias de la primera mesa de trabajo en diabetes, realizada en 2020 por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), y que ha sido replicado por varios medios de comunicación.

Doctor

Enrique Ardila

Editor

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Apreciado Dr. Ardila:

- Según la Federación Internacional de Diabetes, aproximadamente 463 millones de personas en el mundo viven con diabetes (1), y casi el 7 % de los colombianos también han sido diagnosticados con esta patología (2).
- En Colombia, durante 2019, solo el 51,08 % de los 1,3 millones de pacientes del sistema de salud podían controlar la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), lo cual constituye una señal preocupante, ya que la falta de control de esta proteína se ha relacionado con otras afecciones como eventos cerebrovasculares (3).

La diabetes es una condición con alta prevalencia en el mundo y en Colombia. En efecto, casi el 7 % de la población de nuestro país ha sido diagnosticada con esta patología y cerca de 17 000 muertes se asocian a ella anualmente (4). Si bien el panorama muestra la importancia de la toma de decisiones, existen herramientas y tecnologías emergentes que facilitan los procedimientos, como la monitorización instantánea de glucosa, el tiempo en rango (*Time-in-Range*, TIR) y la telemonitorización.

En la primera mesa de trabajo en diabetes, realizada en 2020 por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), los expertos discutieron temas importantes sobre el control de esta enfermedad en Colombia. Una de ellas fue la Dra. Karen Feriz, endocrinóloga, quien concluyó que las tasas de mortalidad en personas con diabetes se asocian principalmente con eventos cardiovasculares. Sin embargo, la irrupción de nuevas terapias y estrategias de seguimiento ha logrado ofrecer reducciones significativas.

De otro lado, la mortalidad por diversas causas como sepsis, infecciones respiratorias, complicaciones por amputaciones, enfermedades hepáticas y renales ha aumentado en la población con diabetes; todas estas condiciones se relacionan con la falta de un control glucémico adecuado. Asimismo, se estima que el 57,1 % (4) de las personas con esta patología

en Colombia no controlan su enfermedad, lo cual puede estar relacionado, entre otras cosas, con la falta de educación sobre el tema.

Otro experto de la ACE, el Dr. José Fernando Botero, internista endocrinólogo, mencionó que algunos de los desafíos para el cuidado de la diabetes son la falta de comunicación entre el médico y el paciente, el bajo acceso a nuevas herramientas de monitorización, la necesidad de realizar análisis y la educación. Con estos elementos, se puede efectuar la implementación adecuada de un modelo de atención médica que incluya la tecnología.

En cuanto a la innovación en el campo, existen herramientas como la monitorización instantánea de glucosa, una tecnología que mide los niveles de glucosa sin pinchazos y permite obtener información completa y actualizada sobre el nivel de glucosa de una persona. Esta ofrece diferentes métricas que contribuyen a evaluar el nivel de control que el paciente tiene. Dentro de dichas herramientas se destaca el TIR, un estándar de control que muestra el porcentaje de tiempo diario que una persona pasa con sus niveles de glucosa en un rango óptimo. Con el tiempo, dicho instrumento proporciona más evidencia, apoyo y aprobación para su uso en múltiples asociaciones científicas y entidades reguladoras.

Recientemente, se agregó la telemonitorización como parte de la ecuación, lo que ha permitido optimizar el proceso de control glucémico. Toda esta tecnología estableció un conjunto de herramientas que facilitan el autocontrol, la toma de decisiones, la autonomía y conectan a los médicos con los usuarios, a fin de mantener un canal de comunicación basado en datos actualizados.

El principal beneficio de adoptar tecnologías como la monitorización instantánea de glucosa es que se puede reducir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), así como minimizar los eventos de hipoglucemia y aumentar el TIR. Así se muestra en un estudio de *Real World Data* basado en el uso de la he-

herramienta tecnológica de detección de glucosa, en el cual se observa una reducción del 49 % en los tiempos de hipoglucemia y un aumento del 40 % en el TIR (5). Esto se traduce en comodidad y calidad de vida.

La monitorización instantánea de glucosa tiene una trayectoria comprobada en cambiar vidas y en mejorar los resultados de salud para las personas con diabetes. Creemos que esto se debe a la gran cantidad de datos en tiempo real que proporciona el sistema. La tecnología ayuda a visualizar los datos y las tendencias de la glucosa y puede ayudar a los enfermos con diabetes a hacer los ajustes necesarios para garantizar estar óptimamente dentro del TIR. Estos datos también proporcionan información procesable que permite tener conversaciones más significativas con los profesionales de la salud, a fin de conseguir un tratamiento óptimo.

Aunque Colombia ha progresado en el acceso e implementación de tecnologías emergentes para el cuidado de la diabetes, todavía hay algunos pasos por seguir, como la actualización de las guías nacionales de práctica clínica, las cuales deberían incluir nuevos estándares para su control (entre ellos, el TIR), y también la ruta para acceder a nuevas tecnologías como la monitorización instantánea de glucosa, teniendo en cuenta la caracterización del paciente.

Asimismo, “La educación es un factor clave para el éxito en la implementación de estas tecnologías y tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes y la sostenibilidad del sistema de salud. Por esa razón, se necesita un mecanismo que integre tecnología y los programas de educación del paciente que permitan el autocuidado y el uso de herramientas que también optimicen la vida cotidiana de las personas que viven con diabetes”, dijo el Dr. Oswaldo Rincón, internista endocrinólogo y experto de la ACE.

Como un llamado a la acción para los usuarios, la ACE enfatiza el uso de herramientas educativas disponibles y la búsqueda autónoma de guías de práctica clínica para aprovechar las soluciones emergentes que están dando forma al futuro de la diabetes y la salud.

Cordialmente,

Henry Tovar Cortés, MD

Médico internista, endocrinólogo

*Presidente de la Asociación Colombiana de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo (ACE)*

Referencias

1. International Diabetes Federation [internet]. Diabetes facts & figures [actualizada el 12 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
2. Asociación Colombiana de Endocrinología [internet]. Bogotá D.C: marzo de 2020 [consultada el 24 de agosto de 2020] Diabetes y COVID-19 Cuidados especiales para personas con diabetes en época de coronavirus. Disponible en: <https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2020/03/Recomendaciones-ACE-sobre-Diabetes-y-Covid-19.pdf>
3. Cuenta de alto costo [internet]. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2019; mayo de 2020. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2020/06/CAC.Co_2020_06_24_Libro_Sit_ERC_2019V7.pdf
4. Hospital Universitario San Ignacio [internet]. La Diabetes, la causa de 17 mil muertes en Colombia; 12 de noviembre de 2019 [consultada el 24 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.husi.org.co/el-husi-hoy/la-diabetes-la-causa-de-17-mil-muertes-en-colombia>
5. Dunn T. Evidence of a strong association between frequency of flash glucose monitoring and glucose control measures during real-world usage, E-poster presented. En: the 10th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2017); París: 15-18 febrero de 2017.

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/>

Jardiance®
(empagliflozina)

Trayenta®
(linagliptina) 5mg comprimidos

Trayenta Duo®
(linagliptina/metformina HCl)

-  **Reducción de HbA1c¹**
-  **Reducción de presión arterial sistólica¹**
-  **Reducción del peso y masa corporal¹**
-  **Bajas tasas de hipoglicemia²**

Simplicidad reforzada.

Eficacia³

Seguridad⁴

Conveniencia⁴



Jardiance Duo®
(empagliflozina / metformina HCl)

Glyxambi®
(empagliflozina / linagliptina)

5mg
Una vez al día⁴

No requiere ajuste de dosis⁴

Seguridad CV y renal, sin incrementar el riesgo de hospitalización por IC⁴,⁵

TRATAMIENTO PARA EL MES COMPLETO.

1. Información para prescribir Jardiance en Colombia.
2. 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;373:2227-2238.
3. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;3(32):1. doi:10.1186/s12933-014-0102-2.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2. CV: Cardiovascular. PBS-UPC: Plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación. HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

Glyxambi®



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

Jardiance Duo®



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

Trayenta®



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

4. Información para prescribir Trayenta V-15 del 25 de abril de 2019.
5. Rosenstock J, et al. *JAMA*. 2018; doi:10.1001/jama.2018.10269.
6. Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):155-166.

CV: Cardiovascular. IC: Insuficiencia cardíaca.

AYUDE A SUS PACIENTES A LOGRAR LA META DE HbA1c

74% de los pacientes que venían descontrolados con ADOs, alcanzaron la meta de HbA1c con una sola inyección al día de **SOLIQUA®**¹.

SOLIQUA® reduce en promedio **-2,9%*** de HbA1c en el sub-grupo de pacientes con HbA1c > 9% al inicio del tratamiento².

**Promedio de reducción en pacientes tratados previamente con ADOs con HbA1c > 9%; el promedio de reducción de HbA1c del total de pacientes descontrolados tratados previamente con ADOs fue -1,6%.*

Conozca más sobre
SOLIQUA® descargando



 **SOLIQUA®**
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



INFORMACIÓN DE PRODUCTO,
ESCANEO EL CÓDIGO QR