

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Bogotá D.C., Colombia

EN ESTA EDICIÓN

Autonomía médica en tiempos de pandemia. Desafíos y oportunidades

Inhibidores de la tirosina-cinasa en cáncer de tiroides

Penfigoide ampolloso asociado a vildagliptina

Reporte de caso: diabetes *mellitus* tipo 1 inducida por pembrolizumab en un paciente con adenocarcinoma de pulmón

Factores demográficos y psicosociales asociados al exceso de peso en una población de Colombia

Obesidad, riesgo cardiovascular y actividad física en estudiantes de Medicina de tres universidades colombianas. Estudio multicéntrico

Riesgo del uso de dosis altas de vitamina D en ancianos. Una revisión a propósito de la pandemia por COVID-19

Incidentaloma suprarrenal: ¿cuándo mantener la sospecha, aunque haya un buen lavado?

Epilepsy-mimicking pancreatic insulinoma

Historia de los corticoides

Obituario, Dr. Bernardo Reyes Leal (Q.E.P.D.)



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

Saxenda®
Liraglutida

LA OBESIDAD PUEDE ASOCIARSE A CUADROS CLÍNICOS MÁS SEVEROS EN PACIENTES CON COVID-19.

En Colombia, el 37,7% de la población tiene sobrepeso y el 18,7% tiene obesidad, es decir, 56,4% de los colombianos padece de exceso de peso, según cifras de la última Encuesta de Situación Nutricional, ENSIN 2015. La evidencia clínica actual sugiere al sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo para enfermedad severa por COVID-19.

Con **Saxenda®**



9 de cada 10 pacientes lograron **perder peso** y 1 de cada 3 **perdió >10%¹**.



Los pacientes **perdieron peso y mantuvieron la reducción** durante **3 años¹**.

OBESIDAD Y SOBREPESO. PODEMOS ROMPER EL CICLO.



1. Simonnet, Arthur, et al. "High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARSCoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation." Wiley Online Library, John Wiley & Sons, Ltd, 9 Apr. 2020. online-library.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.22831
2. Saxenda® Información para Prescribir, Novo Nordisk® Colombia. Información para prescribir del producto escaneando el código QR. Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk® Colombia S.A.S., Calle 125 No. 15-24 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. Teléfono: +57-1-314 9999. Correo electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com. Material dirigido exclusivamente a profesionales de la salud. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk® Colombia S.A.S. - NIT 900.557.875-3 - Derechos reservados 2019. CQ20SX00072.



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)

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

Amanda Páez 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 Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

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

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

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

Junta Directiva 2019 - 2021

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Coordinación Editorial

Natalia Andrea Arcila Murcia

E-mail: revista@endocrino.org.co

Teléfono: (00571) 6420243 - 6420245

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

Revisión Editorial, Diagramación e Impresión

Distribución Editorial Médica

Revisión médica: Universidad de Manizales

Diseño y diagramación: Marcela Torres Caballero.

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

ÍNDICE

EDITORIAL

- Autonomía médica en tiempos de pandemia. Desafíos y oportunidades ▶ 152
Acosta AS.

ARTÍCULO ORIGINAL

- Factores demográficos y psicosociales asociados al exceso de peso en una población de Colombia ▶ 155
Buitrago-Gómez MA, Uribe-Forero MC, Cabarique-Pardo LR, Marín-Carrillo LF, Serrano-Gómez SE, Wandurraga EA.

- Obesidad, riesgo cardiovascular y actividad física en estudiantes de Medicina de tres universidades colombianas. Estudio multicéntrico ▶ 164
Bados-Enríquez DM, Bilbao-Acosta DS, Basante-Gómez JL, Benavides-Castellanos LM, Santofimio-Bernal OA, Martínez A, Mejía-Gonzales AM.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Inhibidores de la tirosina-cinasa en cáncer de tiroides ▶ 170
Román-González A, Mejía S, Zapata ML.

- Riesgo del uso de dosis altas de vitamina D en ancianos. Una revisión a propósito de la pandemia por COVID-19 ▶ 178
Rosero-Olarte O.

REPORTE DE CASO

- Penfigoide ampolloso asociado a vildagliptina ▶ 182
Campbell-Silva SE, de la Cruz-Esparza L, Vásquez-Arias F.

- Reporte de caso: diabetes mellitus tipo 1 inducida por pembrolizumab en un paciente con adenocarcinoma de pulmón ▶ 188
Bedoya-Trujillo LN, Bedoya-Trujillo PN.

- Epilepsy-mimicking pancreatic insulinoma ▶ 194
Martínez-Montalvo CM, Muñoz-Delgado DY, Rodríguez-Bolaños JH, Medina-Quintana JC, Tobón-Arango JM, Castiblanco-Cabezas GP, Conrado-Jiménez H, Siado SA.

PÁGINA DEL RESIDENTE

- Incidentaloma suprarrenal: ¿cuándo mantener la sospecha, aunque haya un buen lavado? ▶ 200
Duque-Ramírez J, Castro-Pinzón A, Díaz-Tribaldos D.

HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGÍA

- Historia de los corticoides ▶ 206
Dr. Francisco Pizarro

OBITUARIO

- Obituario, Dr. Bernardo Reyes Leal (Q.E.P.D.) ▶ 210

RECOMENDACIONES A LOS AUTORES

- Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo ▶ 211

EDITORIAL

Autonomía médica en tiempos de pandemia. Desafíos y oportunidades

Medical autonomy in pandemic's times. Challenges and opportunities

Acosta AS¹.

¹Médica internista, endocrinóloga. Miembro de número, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Miembro, comité editorial, Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

En esta pandemia, la autonomía médica ha tenido uno de los mayores retos de las últimas décadas, debido al escaso conocimiento y a la ausencia de evidencia para el tratamiento del SARS-CoV-2. Ante esto, surge la pregunta ¿cómo las pandemias han afectado la autonomía médica?

Aprovechar la experiencia de otras pandemias supondría un conocimiento y preparación que debería disminuir el número de contagios y el número de vidas perdidas. Por ejemplo, al tratarse de enfermedades que se contagian por el aire, el uso del tapabocas ha sido considerado esencial. En las plagas que azotaron a Europa en el siglo XIV y XVII, los médicos diseñaron atuendos de protección, que fueron retados por sus colegas. Posterior a 1861, con la confirmación de Pasteur sobre patógenos en el aire, los médicos prescribieron tapabocas de algodón para evitar el contagio. Esto se replicó en 1918 con la pandemia conocida como *gripe española*.

El hecho de retardar el uso del tapabocas, en un momento en que el desarrollo tecnológico y la informática permitieron tener la secuencia del SARS-CoV-2 en menos de 2 semanas, hace un llamado a la reflexión. Publicaciones afirman que ese retraso se debió a la ausencia de evidencia (1, 2).

La autonomía es uno de los principios de la ética médica, junto con la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. Esta autonomía se ejerce basada en la autorregulación, la racionalidad científica y la evidencia. En tiempos de pandemia, estos principios también deben permanecer centrales en nuestro quehacer médico, aunque en este momento se reconoce globalmente que han estado sujetos a presión (3).

En la década de los 90 hubo un gran reto a los principios de la medicina basada en la evidencia y para rescatarla y tras-

ladarla al ejercicio médico se enmarcó en tres principios: la evidencia científica, el juicio clínico y la voluntad del paciente.

Gordon Smith y colaboradores publicaron un ensayo clínico aleatorizado sobre la eficacia del uso del paracaídas, el cual generó múltiples opiniones, no por el sarcasmo, sino por la rigurosidad de los métodos y una forma de enseñar qué es y qué no es la medicina basada en evidencia. Mirsky, en 2019, señaló como lección la relevancia de hacer la pregunta correcta y elegir la metodología adecuada y la inutilidad de los estudios clínicos, aleatorizados y doble ciegos para hacer conclusiones razonables sobre ciertos efectos en ciertas acciones (4-6).

Sackett afirma que la medicina basada en la evidencia es una referencia de excelencia que guía las decisiones clínicas e integra la excelencia propia del clínico con la de otros; es una forma de mejorar la práctica médica, limitando la variabilidad y los errores que esto acarrea. No consiste en suprimir la libertad clínica, no debe convertir la práctica médica en mandatoria, determinista y totalitarista, tampoco debe ser una barrera para no hacer nada cuando no existe evidencia o un instrumento político o económico o una vía de control de gastos que ignore las preferencias de los pacientes (7).

De ninguna manera esto quiere decir que no se utilice la evidencia y se gradué, como lo dicen las actuales guías (Grade), si están disponibles.

En Colombia, la autonomía médica está amparada por la Ley 1751 de 2015, una ley con fuerza constitucional, que en su artículo 17 establece: "Se garantiza la autonomía de los profesionales de la salud para adoptar decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que tienen a su cargo. Esta autonomía será ejercida en el marco de esquemas de autorregulación, la ética, la racionalidad y la evidencia científica. Se prohíbe todo constreñimiento, presión o restricción del ejercicio profesional que atente contra la autonomía de los profesionales de la salud, así como cualquier abuso en el ejercicio profesional que atente contra la seguridad del paciente".

El trabajo incansable y sacrificado de los profesionales de la salud en el campo de batalla ha llevado al progreso de la ciencia, mientras ejercen su mejor juicio a favor de los pacientes durante las pandemias. La autonomía médica debe ser salvaguarda, aun cuando las acciones terapéuticas son reducidas, y debemos

reconocer el riesgo de no poner en práctica los principios de la ética médica, que por las características de esta pandemia han producido y producirán daños a la humanidad (8, 9).

En pandemia y sin pandemia, la medicina es y seguirá siendo el arte y la ciencia de la que nos enamoramos.

Referencias

1. Yong-Zhen Z, Holmes E. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;181(2):223-7. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.035
2. Jefferson T, Heneghan C. Masking lack of evidence with politics [Internet]. *CEBM*; 2020. Disponible en: <https://bit.ly/3nyIW3E>
3. Robert R, Kentish-Barnes N, Boyer A, Laurent A, Azoulay E, Reignier J. Ethical dilemmas due to the Covid-19 pandemic. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):84. doi: 10.1186/s13613-020-00702-7
4. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;327(7429):1459-61. doi: 10.1136/bmj.327.7429.1459
5. Mirsky S. Volunteers Jumped with or without a Parachute to Gauge Its Effectiveness. Someone finally did a study on the efficacy of parachutes. *Scientific American* 2019;175. Disponible en: <https://bit.ly/2WuV2z3>
6. Koenig K. Comment: Common Sense vs. Evidence-Based Medicine: Lessons from the Parachute. *NEJM*. 2004. Disponible en: <https://bit.ly/3mzXWNo>
7. Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes R, Richardson W. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71
8. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidenced-based medicine in times of crisis. *J Clin Epidemiol*. 2020;126:164-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.07.002
9. Malm H, May T, Francis LP, Omer S, Salmon D, Hood R. Ethics, Pandemics, and the Duty to Treat. *Am J Bioeth*. 2008;8(8):4-19. doi: 10.1080/1526516080231797

Glucerna®

Toma el control de tu diabetes*



Glucerna®. Alimento para propósitos médicos especiales. Glucerna® Líquida. Registro Sanitario: RSA-003778-2017. Glucerna® Polvo Registro Sanitario: RSA-001023-2016. * Este producto está dirigido a personas con diabetes o hiperglicemia que no logran suplir sus requerimientos nutricionales y/o metabólicos con una alimentación normal o modificada. Consulta con tu médico o nutricionista.



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores demográficos y psicosociales asociados al exceso de peso en una población de Colombia

Demographic and lifestyle factors associated to weight excess in a Colombian population

Buitrago-Gómez MA¹, Uribe-Forero MC¹, Cabarique-Pardo LR¹, Marín-Carrillo LF², Serrano-Gómez SE¹, Wandurraga EA^{1,3}.

¹Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB).

²Centro Médico Carlos Ardilla Lulle, Floridablanca, Colombia.

³Endocrinólogos del Oriente, FOSCAL Internacional, Floridablanca, Colombia.

Autor de correspondencia: Mario Alejandro Buitrago-Gómez

Correo electrónico: mbuitrago701@unab.edu.co

Fecha de recepción: 9/03/2020

Fecha de aceptación: 1/12/2020

Resumen

Introducción: la obesidad es una enfermedad de alto interés en salud pública y de etiología multifactorial. Es necesario conocer los aspectos ambientales propios de cada región que contribuyen al desarrollo de esta patología. El objetivo del estudio fue evaluar en la actualidad en una población colombiana la asociación entre diversos factores demográficos y psicosociales de la infancia y la edad adulta con tener exceso de peso.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal mediante una encuesta electrónica realizada a pacientes y acompañantes en la Clínica FOSCAL, donde se evaluaron las variables demográficas, las condiciones de vida en la infancia y los hábitos actuales. Fueron incluidos sujetos mayores de 18 años. Las personas con déficit cognitivo, pérdida involuntaria de más del 10 % del peso y embarazadas fueron excluidas.

Resultados: en el análisis se incluyeron 490 participantes con edad promedio de 31,4±15 años; el 58,8 % fue mujeres y el 91,4 % procedía del área urbana. El 44,8 % de los encuestados tenía exceso de peso (32,6 % sobrepeso y 12,2 % obesidad). Se encontró asociación entre la edad actual (OR: 1,11; IC 95 %: 1,04-1,19; $p=0,002$), el peso alcanzado a los 18 años (OR: 1,10; IC 95 %: 1,06-1,15; $p<0,001$) y haber vivido en la infancia en un conjunto residencial (OR: 0,40; IC 95 %: 0,18-0,88;

$p<0,001$) con tener exceso de peso en la actualidad. Se apreció una ganancia de peso de 0,35 kg por año de vida cumplido. Otros hallazgos, como el consumo de alcohol y sustancias psicoactivas, así como la actividad física semanal no tuvieron asociación.

Conclusiones: la edad, el peso alcanzado a los 18 años y el no haber vivido en un conjunto residencial en la infancia fueron los factores asociados a tener exceso de peso en una población adulta colombiana.

Palabras clave: etiología, sobrepeso, factores sociológicos, índice de masa corporal, obesidad, sobrepeso.

Abstract

Introduction: Obesity is a disease of high interest in public health of multifactorial etiology. It is necessary to know the own environmental aspects of each region that contribute to the development to this disease. The aim was to evaluate the association between diverse demographic and psychosocial factors in childhood and adulthood with having weight excess in the present in a Colombian population.

Materials and methods: We conducted a descriptive cross-sectional study. An electronic poll that evaluated demographic variables, childhood conditions and actual habits was applied to subjects older than 18 years who were attending to FOSCAL Hospital as patients or companions. We excluded people with cognitive deficiency, involuntary weight loss of 10 % or more and pregnant women.

Results: 490 participants were included in the analysis with a mean age of 31.4±15 years; 58.8 % were women and 91.4 % came from urban area. 44.8 % of the participants had weight excess (32.6 % had overweight and 12.2 % had obesity). We found association between actual age (OR: 1.11; CI 95 %: 1.04-1.19; $p=0.002$), weight achieved at the age of 18 (OR: 1.10; CI 95 %: 1.06-1.15; $p<0.001$) and have lived in a residential unit during childhood (OR: 0.40; CI 95 %: 0.18-0.88;

p<0.001) with having weight excess in the present. A weight gain of 0.35 kg per year of life was documented. Other findings such as alcohol and psychoactive substances as well as weekly performed physical activity, were not associated.

Conclusions: *Actual age, weight achieved at the age of 18 and have not lived in a residential unit were the associated factors to have weight excess in an adult Colombian population.*

Keywords: *Etiology; overweight; Sociological factors; Body mass index; Obesity; Overweight.*

Introducción

La obesidad hace parte de las enfermedades crónicas no transmisibles, considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una prioridad en salud pública debido a su alta prevalencia y carga de morbilidad. Se estima que alrededor del 27,5 % de la población mundial tiene exceso de peso (entendido como sobrepeso u obesidad) (1). En el 2015, la Encuesta Nacional de Salud estimó una prevalencia de exceso de peso del 56,5 % en la población colombiana adulta (sobrepeso, 37,8 % y obesidad, 18,7 %) (2).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la obesidad consiste en la acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo (3), que ocasiona morbilidad metabólica y mecánica. Su evaluación clínica se determina con el índice de masa corporal (IMC), el cual establece que una persona tiene sobrepeso u obesidad cuando es superior a 25 kg/m² y 30 kg/m², respectivamente (4). El uso de esta herramienta ha sido aceptado por la OMS como método diagnóstico, en conjunto con la medición del perímetro de la cintura y la presencia de comorbilidades (5).

El desarrollo de la obesidad comprende tanto factores modificables (dieta con una alta densidad energética, sedentarismo, bajo estrato socioeconómico y nivel educativo, entre otros) (6, 7), como no modificables, los cuales incluyen edad, sexo femenino y espectro de heredabilidad genética de la obesidad, que abarca desde la obesidad monogénica y sindrómica hasta la obesidad común (8).

Así mismo, el exceso de peso se ha descrito como factor de riesgo en un amplio espectro de patologías como la enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca) (9), enfermedades metabólicas relacionadas con la resistencia a la insulina (diabetes mellitus, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico e hígado graso) (10-13) y mecánicas, como la apnea obstructiva del sueño y la osteoartritis (14, 15). Adicionalmente existe una asociación con una mayor incidencia de neoplasias, como el cáncer de endometrio y colorrectal (16, 17).

Teniendo en cuenta que la etiopatogenia de la obesidad es multifactorial y que comprende factores genéticos y ambientales, es necesario investigar sobre los posibles aspectos que contribuyen al desarrollo de esta en cada cultura o región (18, 19). El objetivo de esta investigación fue evaluar la asociación

entre diversos factores demográficos y psicosociales con tener exceso de peso en una población adulta.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal con componente analítico, mediante la aplicación de una encuesta desarrollada por el equipo investigador, en un formato de Google Forms (**Anexo 1**). El instrumento fue aplicado de forma presencial por encuestadores previamente capacitados y por vía digital mediante invitación electrónica, donde a través de una invitación pública en medios de difusión digitales, como correo electrónico o redes sociales, se accedía a un formato de diligenciamiento en línea. Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años que se encontraran en calidad de pacientes o acompañantes en las diferentes áreas del complejo FOSCAL y FOSCAL Internacional (en sala de espera de ENDORIENTE, Higuera Escalante, radiólogos especializados o en cafetería), o que voluntariamente abrieran el *link* de acceso público a la encuesta por vía digital. En ambas modalidades se solicitó consentimiento informado electrónico como requisito para el diligenciamiento de la encuesta, dando por entendido el consentimiento cuando posterior a su lectura, haciendo énfasis en el carácter voluntario de su participación y anonimato, el potencial participante oprimía el botón “aceptar” y contestaba las preguntas. Las personas con alteraciones cognitivas o para la comunicación, historia de cirugía bariátrica, enfermedad crónica con pérdida de más del 10 % del peso y mujeres embarazadas fueron excluidas.

El instrumento empleado comprendió 65 preguntas y evaluó variables sociodemográficas (edad, sexo, procedencia, estrato socioeconómico actual, nivel educativo alcanzado y número de hermanos), variables relacionadas con la infancia (edad gestacional, peso al nacer, lactancia materna, haber pertenecido a una selección deportiva, alimentación en el colegio, estrato socioeconómico en la infancia, tipo de vivienda, peso a los 18 años, matoneo y maltrato por los padres) y variables relacionadas con estilos de vida actuales (actividad física en la ocupación, práctica deportiva, actividad física de los padres, tabaquismo, alcohol o consumo de drogas ilícitas en algún momento de la vida y puntaje IPAQ [*international physical activity questionnaire*]).

El muestreo fue por conveniencia y se buscó diligenciar 500 encuestas. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la FOSCAL. Posterior a la inclusión de los participantes en el estudio y recolección de los datos, se realizó una depuración de la base de datos, excluyendo datos extremos o no plausibles biológicamente. Se realizó un análisis descriptivo univariado mediante medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas, promedio y desviación estándar, frecuencia relativa y absoluta para las variables cualitativas. Por último, se realizó un análisis multivariado mediante el método de selección intencionada de covariables *backward*, donde se

trabajó con un α de 0,05. Para el análisis y depuración de datos se utilizó el programa STATA versión 15.

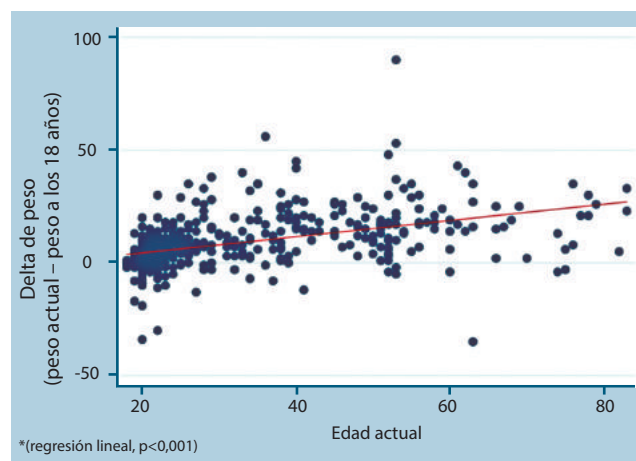
Resultados

Se diligenciaron 500 encuestas y se excluyeron 10 por información incompleta. Un total de 490 sujetos fue incluido en el análisis, de los cuales, 288 (58,7 %) fueron mujeres, y el promedio de edad fue de $31,4 \pm 15$ años. El 78,7 % de la población entrevistada era de Santander y el 91,4 % procedía de zona urbana. Un total de 290 personas (59,1 %) tenía educación superior.

Respecto a la antropometría, el promedio del peso fue de $70 \pm 14,7$ kg, con un IMC de $25 \pm 14,6$ kg/m². El 44,8% tenían exceso de peso, lo que correspondía en 160 sujetos (32,6 %) a sobrepeso y en 60 (12,2 %) a obesidad. En relación con el peso logrado a los 18 años, el promedio fue de $61,4 \pm 12,2$ kg.

Las variables categóricas demográficas y psicosociales en relación con tener exceso de peso se muestran en las **Tablas 1** y **2**. Se encontró asociación entre la edad actual y tener exceso de peso, con un promedio de edad de 26,6 años para normopeso y de 37,1 años para aquellos que tenían exceso de peso ($p < 0,001$). En la **Figura 1** se muestra el delta entre el peso actual y el logrado a los 18 años. De igual manera, se encontró asociación positiva con el número de hermanos ($p < 0,001$). En contraste, no existió correlación entre el exceso de peso con el número de meses de lactancia materna o el número de cigarrillos promedio/día.

Figura 1. Delta entre el peso actual y el peso a los 18 años (490 sujetos entrevistados >18 años). Por cada año cumplido se ganaron 0,35 kg*.



Se aplicó una regresión binomial robusta, donde fueron excluidas progresivamente las variables con la menor significancia estadística, obteniéndose un modelo donde sobresalen tres variables fuertemente relacionadas con tener exceso de peso (**Tabla 3**).

Discusión

En el presente estudio, los principales factores relacionados con tener exceso de peso en la edad adulta fueron la edad y el peso logrado a los 18 años. También se evidenció una ganancia de 0,35 kg por cada año cumplido. La detención del crecimiento longitudinal, el sedentarismo relacionado con la ocupación, la disminución de la tasa metabólica basal y los cambios hormonales propios de la edad son los factores más aceptados que soportan la ganancia de peso relacionada con el envejecimiento (20-22). Con mucha frecuencia se aprecia en la práctica clínica el anhelo constante de las personas de volver a tener el peso alcanzado a los 18 años; por ello, debemos aumentar la educación sobre este epifenómeno de la edad.

Por otro lado, el factor protector relacionado con la infancia más relevante para evitar el exceso de peso en nuestro estudio fue haber vivido en complejos residenciales; estos son espacios con amplias zonas sociales y recreativas seguras que permiten una mayor deambulación o prácticas deportivas. En este estudio, las personas que vivieron en estas urbanizaciones en la infancia presentaban 3,7 kg menos de peso frente a los que no. Existe evidencia que soporta una asociación entre los barrios amigables para caminar (*walkability*, en inglés) con menores tasas de exceso de peso en niños, adultos y ancianos (23-25). Un estudio realizado en Canadá que evaluó el índice de caminabilidad de 8777 barrios encontró menores prevalencias de sobrepeso, obesidad y diabetes *mellitus* en adultos entre los 30 y 64 años en los barrios con mayor caminabilidad (25). Este índice evaluó densidad poblacional, densidad residencial, acceso peatonal a destinos (por ejemplo, bancos, librerías, colegios) e interconectividad vial. En Colombia, si bien existe alguna información sobre caminabilidad en ciudades como Bogotá, no se ha evaluado la asociación con alguna patología metabólica (26).

Adicionalmente, se ha reportado en la literatura que personas que viven en zonas con altas tasas de inseguridad y criminalidad describen mayor riesgo de aumento en el IMC. Una revisión sistemática que incluyó 19 estudios encontró una asociación entre barrios con altas tasas de criminalidad con inactividad física y obesidad, principalmente en mujeres (27). Este tipo de variables no fueron indagadas en nuestro trabajo.

Aunque el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) no reporta el tipo de vivienda discriminado por conjuntos cerrados o urbanizaciones similares, se infiere que estas son frecuentes en clase media y alta. En el presente estudio no se encontró relación entre el estrato socioeconómico a los 18 años con tener exceso de peso a esa edad ni en la actualidad. Se requiere una investigación con un mejor diseño metodológico que contemple una muestra estratificada por edad e ingresos económicos para profundizar el impacto del tipo de vivienda con el grado de actividad física y el exceso de peso.

Basado en lo anterior, las políticas de salud pública podrían ir encaminadas a promover los hábitos de vida saludable en el

Tabla 1. Características demográficas y aspectos psicosociales en relación con tener actualmente exceso de peso (n=490)

Variable	Tener exceso de peso actualmente/n	Valor de p*
Sexo		
Mujer	118/288 (40,9 %)	0,005
Hombre	109/202 (53,9 %)	
Departamento - procedencia		
Santander	170/386 (44,0 %)	0,05
Otro	57/104 (54,8 %)	
Actividad física en la profesión		
Leve	181/408 (44,3 %)	0,106
Moderado	38/65 (58,4 %)	
Intenso	8/17 (47,0 %)	
Realiza actualmente algún deporte		
Sí	100/220 (45,4 %)	0,727
No	127/270 (47,0 %)	
Actividad física actual en el padre		
Leve	151/301 (50,1 %)	0,031
Moderada	76/189 (40,2 %)	
Actividad física actual en la madre		
Leve	166/355 (46,7%)	0,755
Moderada	61/135 (45,1%)	
Fumar con regularidad en algún momento de la vida		
Sí	153/366 (41,8 %)	0,001
No	74/124 (59,6 %)	
Consumo de sustancias psicoactivas alguna vez en la vida		
Sí	38/84 (45,2 %)	0,826
No	189/406 (46,5 %)	
Hábito actual de alcohol		
No consume	59/127 (46,4 %)	0,447
Social	155/334 (46,4 %)	
Semanal	11/27 (40,7 %)	
Diario	2/2 (100 %)	
Actividad física actual IPAQ corto		
Leve	60/137 (43,8 %)	0,768
Moderado	84/177 (47,4 %)	
Intenso	83/175 (47,4 %)	

*Prueba de Chi cuadrado.

Tabla 2. Aspectos psicosociales de la infancia en relación con tener actualmente exceso de peso (n=490)

Variable	Tener exceso de peso actualmente/n	Valor de p*
Edad gestacional		
Pretérmino	27/63 (42,8 %)	0,270
Normal	173/375 (46,1 %)	
Postérmino	11/17 (64,7 %)	
Peso al nacer		
Bajo peso	17/38 (44,7 %)	0,414
Normal	132/283 (46,6 %)	
Macrosomía	15/25 (60 %)	
Ser parte de una selección deportiva en la adolescencia		
Sí	110/255 (43,1 %)	0,140
No	117/235 (49,7 %)	
Alimentación en colegio		
No comía	36/56 (64,2 %)	0,010
Lonchera	40/100 (40 %)	
Dinero	87/177 (49,1 %)	
Lonchera + dinero	64/157 (40,7 %)	
Consumo frecuente de gaseosas en el colegio		
Sí	145/291 (49,8 %)	0,06
No	82/199 (41,2 %)	
Víctima de matoneo en la infancia		
Sí	44/95 (46,3 %)	0,998
No	183/395 (46,3 %)	
Víctima de matoneo por el peso en la infancia		
Sí	23/42 (54,7 %)	0,252
No	204/448 (45,5 %)	
Maltrato verbal por los padres		
Sí	26/60 (43,3 %)	0,620
No	201/430 (46,7 %)	
Maltrato físico por los padres		
Sí	37/71 (52,1 %)	0,290
No	190/419 (45,3 %)	
Maltrato entre los padres		
Sí	53/103 (51,4 %)	0,240
No	174/387 (44,9 %)	

*Prueba de Chi cuadrado.

Tabla 3. Modelo de regresión binomial robusta. Factores demográficos y psicosociales asociados al exceso de peso en la actualidad (490 sujetos entrevistados)

Variable	OR (IC 95%)	Valor de p
Edad actual	1,11 (1,04-1,19)	0,002
Edad de inicio de exceso de peso	0,96 (0,90-1,04)	0,398
Peso a los 18 años	1,10 (1,06-1,15)	<0,001
Vivir en la infancia en conjunto residencial	0,40 (0,18-0,88)	<0,001

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

niño, favoreciendo “ambientes saludables y seguros” para garantizar el peso más conveniente al iniciar su vida adulta.

Como debilidades del trabajo se identificaron el sesgo de recordación, ya que varias preguntas estaban relacionadas con la infancia, y el alcance limitado teniendo en cuenta que la encuesta se aplicó a una población de una institución o con ac-

ceso a internet, así como el uso de un instrumento no validado para la ejecución del estudio.

Conclusiones

La edad, el peso a los 18 años y el no haber vivido en conjunto residencial en la infancia fueron los factores asociados más importantes con tener exceso de peso en la edad adulta en una población colombiana.

Agradecimientos

A Paola Andrea Torres Ortiz y Juan José Rodríguez, por su colaboración en la recolección de los datos.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la preparación del proyecto, el diseño, la recolección de la muestra, el análisis de resultados y la redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiación

No se recibió financiación para la elaboración del estudio.

Anexo 1. Factores demográficos y psicosociales asociados al exceso de peso en una población de Colombia

Consentimiento informado:

La presente investigación es conducida por la Universidad Autónoma de Bucaramanga. La meta de este estudio es determinar la frecuencia y asociación de factores demográficos y psicosociales asociados a la población con sobrepeso y obesidad cuando se compara con población sin sobrepeso y obesidad.

Si accedes a participar en este estudio, se te pedirá completar una encuesta; esto tomará aproximadamente 10 minutos de tu tiempo. La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Tus respuestas al cuestionario serán codificadas usando un número de identificación y, por lo tanto, serán anónimas.

Para participar el único requisito es que tengas 18 años cumplidos o más y que vivas en Colombia. No podrás participar si estás en embarazo, si has tenido una enfermedad que haya provocado que pierdas al menos 10 % de tu peso original

y si te han hecho cirugías con el propósito de bajar de peso (cirugía bariátrica, manga gástrica, balón gástrico).

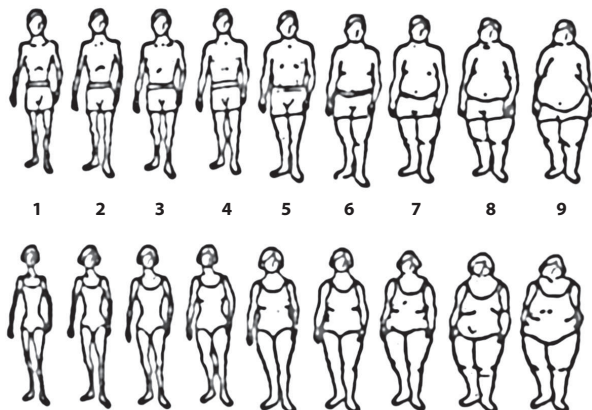
Si tienes alguna duda sobre este proyecto, puedes hacer preguntas en cualquier momento durante tu participación en él sin que eso te perjudique en ninguna forma. Si algunas de las preguntas durante la entrevista te parecen incómodas, tienes derecho de hacérselo saber al investigador o de retirarte del estudio tempranamente, si así lo decides.

Antes de finalizar la encuesta, revisa cuidadosamente haber respondido todas las preguntas correctamente.

Desde ya agradecemos tu participación.

He leído el consentimiento informado y acepto voluntariamente participar en la encuesta, reconociendo que la información será confidencial y no tiene otro fin por fuera del objetivo de la investigación. (ACEPTO / NO ACEPTO).

1. ¿En qué departamento vives?
 - Santander
 - Cundinamarca
 - Antioquia
 - Norte de Santander
 - Valle del Cauca
 - Meta
 - Arauca
 - Otro
2. Sexo
 - Masculino
 - Femenino
3. Peso actual en kilogramos: _____
4. Talla en centímetros: _____
5. ¿Consideras que te encuentras en exceso? (SÍ / NO)
 - a. Si tu respuesta es "SÍ" contesta la pregunta número 6, si tu respuesta es "NO", por favor pasa a la pregunta 7.
6. ¿Desde qué edad consideras que tienes exceso de peso?
7. De las siguientes imágenes, ¿cuál consideras que refleja mejor tu silueta actual?



8. Edad en años cumplidos: _____
9. ¿En qué lugar permaneciste la mayor parte del tiempo en tu infancia? (RURAL / URBANO)
10. ¿En qué tipo de vivienda permaneciste la mayor parte del tiempo en tu infancia? (CASA / APARTAMENTO)
11. Durante tu infancia, ¿viviste en conjunto cerrado? (SÍ / NO)
12. Residencia actual (RURAL / URBANO)
13. ¿Cuál fue tu máximo nivel educativo alcanzado?
 - Básica primaria
 - Básica secundaria
 - Secundaria media vocacional
 - Técnico o tecnólogo
 - Profesional
 - Posgrado
14. Selecciona el grado de actividad física que consideras que involucra el desarrollo de tu ocupación
 - Leve (por ejemplo: estudiante, oficina, docente, conductor)

- Moderado (por ejemplo: servicios generales, mensajería)
 - Intenso (por ejemplo: agricultor, ganadero, constructor)
15. Edad gestacional al nacimiento
 - Prematuro (hasta 37 semanas u 8 meses de embarazo)
 - A término (más de 38 semanas o 9 meses de embarazo)
 - Post término (más de 41 semanas)
 - No sabe
 16. Peso al nacer
 - Menor a 2500 g (bajo peso)
 - 2500gr a 4000 g (peso normal)
 - Mayor a 4000 g (macrosomía o grande para la edad gestacional)
 17. Meses de lactancia materna recibidos: _____
 18. Número de hermanos: _____
 19. Enfermedades padecidas en la infancia
 - Asma
 - Epilepsia
 - Nefropatías
 - Cardiopatías
 - Otras enfermedades neurológicas
 - Obesidad
 - Otras enfermedades endocrinológicas (hipotiroidismo, diabetes, síndrome de Cushing, etc.)
 - Ninguna de las anteriores
 - Otra
 20. Medicamentos recibidos en la vida durante 3 meses o más
 - Antidiabéticos orales
 - Insulinas
 - Anticonvulsivantes
 - Antidepresivos
 - Antipsicóticos
 - Corticoides
 - Ninguno de los anteriores
 - Otro
 21. ¿Quién fue tu cuidador principal la mayor parte del tiempo en tu infancia?
 - Madre
 - Padre
 - Madre y padre
 - Abuelos
 - Otro miembro de la familia
 - Niñera
 22. Estrato socioeconómico antes de los 18 años (0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6)
 23. Selecciona el grado de actividad física que consideras el desarrollo de la ocupación de tu padre
 - Leve (por ejemplo: estudiante, oficina, docente, conductor)
 - Moderado (por ejemplo: servicios generales, mensajería)
 - Intenso (por ejemplo: agricultor, ganadero, constructor)
 24. Selecciona el grado de actividad física que consideras que involucra el desarrollo de la ocupación de tu madre:
 - Leve (por ejemplo: estudiante, oficina, docente, conductor)
 - Moderado (por ejemplo: servicios generales, mensajería)
 - Intenso (por ejemplo: agricultor, ganadero, constructor)

- Leve (por ejemplo: estudiante, oficina, docente, conductor)
 - Moderado (por ejemplo: servicios generales, mensajería)
 - Intenso (por ejemplo: agricultor, ganadero, constructor)
25. ¿Tu padre realiza con frecuencia algún tipo de actividad física? (SÍ / NO)
 26. ¿Tu madre realiza con frecuencia algún tipo de actividad física? (SÍ / NO)
 27. ¿Tu madre consume con frecuencia bebidas alcohólicas? (SÍ / NO)
 28. ¿Tu padre consume con frecuencia bebidas alcohólicas? (SÍ / NO)
 29. ¿Pertenece a alguna selección deportiva en la infancia o adolescencia? (SÍ / NO)
 30. ¿Cuánto tiempo (en años) practicaste deporte en tu infancia o adolescencia?
 31. Señala las décadas de tu vida dentro de las cuáles practicaste algún tipo de actividad física
 - 0-10 años
 - 10-20 años
 - 20-30 años
 - 30-40 años
 - 40-50 años
 - 50-60 años
 - 60-70 años
 - 70-80 años
 - 80-90 años
 32. ¿Cuál era tu peso en kilogramos a los 18 años?:
 33. Actualmente, ¿realizas ejercicio o practicas algún deporte? (SÍ / NO)
Piensa en todas las actividades intensas que realizaste en los últimos 7 días. Las actividades físicas intensas se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piensa solo en aquellas actividades físicas que realizaste durante por lo menos 10 minutos seguidos.
 34. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizaste actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cargar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta? (Si la respuesta es 0 salta a la pregunta 36)
 35. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total (en minutos) dedicaste a una actividad física intensa en uno de esos días?
Piensa en todas las actividades moderadas que tu realizaste en los últimos 7 días. Las actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piensa solo en aquellas actividades físicas que realizaste durante por lo menos 10 minutos seguidos.
 36. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hiciste actividades físicas moderadas como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? No incluyas caminar. (Si tu respuesta es 0 ve a la pregunta 38)
 37. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total (en minutos) dedicaste a una actividad física moderada en uno de esos días? Piensa en el tiempo que dedicaste a caminar en los últimos 7 días. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que tu podrías hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.
 38. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos caminaste por lo menos 10 minutos?
 39. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total (en minutos) dedicaste a caminar en uno de esos días?
La última pregunta es acerca del tiempo que pasaste sentado durante los días hábiles de los últimos 7 días. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasaste sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en bus, o sentado o recostado mirando la televisión.
 40. Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo (en horas) pasaste sentado durante un día hábil?
 41. Alimentación en el colegio
 - Dinero
 - Lonchera
 - Ambos
 42. ¿Con qué frecuencia consumías gaseosas o jugos de caja en el colegio? (SÍ / NO)
 43. ¿Fuiste víctima de *bullying* o matoneo en el colegio? (SÍ / NO)
 44. ¿Fuiste víctima de *bullying* o matoneo por el peso en el colegio? (SÍ / NO)
 45. ¿Recibiste maltrato verbal por tus padres? (SÍ / NO)
 46. ¿Recibiste maltrato físico por tus padres? (SÍ / NO)
 47. ¿Hubo maltrato físico o verbal entre tus padres? (SÍ / NO)
 48. Plan familiar de preferencia los domingos hasta los 18 años
 - Ir a misa u otro culto religioso
 - Paseo familiar
 - Almuerzo familiar
 - Juego, deporte, ciclovía
 - Permanecer en casa
 49. ¿Has fumado cigarrillo con regularidad en algún momento de tu vida? (SÍ / NO)
 - a. Si la respuesta es "SÍ" responde las preguntas 50 y 51.
Si tu respuesta es "NO" salta a la pregunta 52
 50. ¿Cuántos cigarrillos al día fumas o fumabas?
 51. ¿Por cuánto tiempo (en años) has fumado cigarrillo?
 52. ¿Has consumido sustancias psicoactivas? (SÍ / NO)
 53. ¿Con qué frecuencia consumes alcohol?
 - Consumidor social

- Consumidor semanal
 - Consumidor diario
 - No consume
54. ¿Alguna vez has ido al psicólogo o al psiquiatra?
 55. ¿Cuántos días a la semana consumes frutas?
 56. ¿Cuántos días a la semana consumes verduras?
 57. ¿Cuántos días a la semana consumes jugos de fruta?
 58. ¿Cuántos días a la semana consumes sopas o caldos?
 59. ¿Cuántos días a la semana consumes gaseosas o jugos de caja?
 60. ¿Te mencionaban tus padres frases como: “NO TE LEVANTAS DE LA MESA HASTA QUE TERMINES DE COMER”? (SÍ / NO)
 61. ¿Te mencionaban tus padres frases como “DEBES COMER-TE TODO PORQUE HAY NIÑOS QUE NO TIENEN NADA PARA COMER”?
 62. ¿Te mencionaban tus padres frases como: “LA COMIDA NO SE PUEDE BOTAR”?
 63. Durante tu infancia, ¿con qué te premiaban tus padres?
 - Juguetes
 - Dulces
 - Paseos
 - Libros
 - TV y videojuegos
 - Ninguno de los anteriores

Referencias

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Instituto de Prosperidad Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Universidad Nacional de Colombia. Encuesta Nacional de Situación Nutricional de Colombia (ENSIN). 2015:448-463. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GC/FI/libro-ensin-2015.pdf>
3. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267-96. doi: 10.1210/er.2017-00111
4. Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation*. 2012;126(24):2870-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075424
5. Preventing and Managing the Global Epidemic. Génova, Suiza: World Health Organization Obesity; 1998. Disponible en: <https://bit.ly/2Wi2z4a>
6. Swinburn BA, Caterson I, Seidell JC, James WP. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutr*. 2004;7(1A):123-46. doi: 10.1079/phn2003585
7. Álvarez-Castaño LS, Goez-Rueda JD, Carreño-Aguirre C. Factores sociales y económicos asociados a la obesidad: los efectos de la inequidad y de la pobreza. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*. 2012;11(23):98-110. Disponible en: <https://bit.ly/37pgvzv>
8. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*. 2010;10(6):498-505. doi: 10.1007/s11892-010-0153-z
9. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis*. 1967;20(7):511-24. doi: 10.1016/0021-9681(67)90082-3
10. Ganz ML, Wintfeld N, Qian L, Alas V, Langer J, Hammer M. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):50. doi: 10.1186/1758-5996-6-50
11. Pico SM, Bergonzoli G, Contreras A. Risk factors associated with the metabolic syndrome in Cali, Colombia (2013): A case-control study. *Biomedica*. 2019;39(1):46-54. doi: 10.7705/biomedica.v39i1.3935
12. Begum GS, Shariff A, Ayman G, Mohammad B, Housam R, Khaled N. Assessment of risk factors for development of polycystic ovarian syndrome. *Int J Contemp Res*. 2017;4(1):77-83. Disponible en: <https://bit.ly/3nu0nCG>
13. Lu F, Hu E, Xu L, Chen L, Wu J, Li H, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491-502. doi: 10.1080/17474124.2018.1460202
14. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in insomnia sufferers: a study on 1311 subjects. *Respir Res*. 2017;18(1):135. doi: 10.1186/s12931-017-0616-8
15. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2015;5(12):e007568. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007568
16. Aune D, Navarro-Rosenblatt DA, Chan DS, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1635-48. doi: 10.1093/annonc/mdv142
17. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *GUT*. 2013;62(6):933-47. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304701
18. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007
19. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34
20. Pérez LM, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Emanuele E, Lucia A, Gálvez BG. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol*. 2016;594(12):3187-207. doi: 10.1113/JP271691
21. Solomon TP, Marchetti CM, Krishnan RK, Gonzalez F, Kirwan JP. Effects of aging on basal fat oxidation in obese humans. *Metabolism*. 2008;57(8):1141-7. doi: 10.1016/j.metabol.2008.03.021
22. Davis S, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden M, Nappi R, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419-29. doi: 10.3109/13697137.2012.707385
23. Duncan DT, Sharifi M, Melly SJ, Marshall R, Sequist TD, Rifas-Shiman SL, et al. Characteristics of walkable built environments and BMI z-scores in children: evidence from a large electronic health record database. *Environ Health Perspect*. 2014;122(12):1359-65. doi: 10.1289/ehp.1307704
24. Creatore MI, Glazier RH, Moineddin R, Fazli GS, Johns A, Gozdyra P, et al. Association of Neighborhood Walkability With Change in Overweight, Obesity, and Diabetes. *JAMA*. 2016;315(20):2211-20. doi: 10.1001/jama.2016.5898
25. Michael YL, Nagel CL, Gold R, Hillier TA. Does change in the neighborhood environment prevent obesity in older women? *Soc Sci Med*. 2014;102:129-37. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.11.047
26. Gutiérrez-López JA, Caballero-Pérez YB, Escamilla-Triana RA. Índice de caminabilidad para la ciudad de Bogotá. *Revista de Arquitectura*. 2019;21(1):8-20. doi: 10.14718/RevArq.2019.21.1.1884
27. Yu E, Lippert AM. Neighborhood crime rate, weight-related behaviors, and obesity: A systematic review of the literature. *Sociol Comp*. 2016;10(3):187-207. doi: 10.1111/soc4.12356



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

Uso Temprano




forxiga
dapagliflozina


xigduo XR
dapagliflozina + cloridrato
de metformina

EFICACIA: ↓HbA1c, Peso y PA²⁻⁸

AMPLIO PERFIL DE SEGURIDAD²⁻³

CONCIENCIA CARDIORRENAL^{2-3,9}

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

¿Está su paciente con DMT2 protegido?

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

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

ARTÍCULO ORIGINAL

Obesidad, riesgo cardiovascular y actividad física en estudiantes de Medicina de tres universidades colombianas. Estudio multicéntrico

Obesity, cardiovascular risk, and physical activity in medical students of 3 Colombian universities. Multicenter study

Bados-Enríquez DM^{1,2}, Bilbao-Acosta DS¹, Basante-Gómez JL¹, Benavides-Castellanos LM¹, Santofimio-Bernal OA³, Martínez A⁴, Mejía-Gonzales AM⁵.

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Tolima; Ibagué, Colombia.

²Red Colombiana de Investigación en Diabetes Mellitus (RECI-DM).

³Médico interno, Universidad del Tolima.

⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Norte; Barranquilla, Colombia.

⁵Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad CES; Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia: Diego Mauricio Bados Enríquez

Correo electrónico: diegoconques@gmail.com

Fecha de recepción: 26/04/2020

Fecha de aceptación: 31/08/2020

Resumen

Introducción: un cambio importante en salud pública que tuvo el siglo XXI fue el espectro del aumento del peso corporal como una pandemia. En la población de jóvenes y adultos en Colombia, 1 de cada 3 tiene sobrepeso (37,7 %), mientras que 1 de cada 5 es obeso (18,7 %).

Metodología: se realizó un estudio multicéntrico descriptivo de corte transversal, en el que participaron tres universidades colombianas. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante análisis descriptivo para las variables de interés.

Resultados: se seleccionaron 233 estudiantes de Medicina. Al analizar el índice de masa corporal (IMC), la mayoría de estos se encontraba en un rango de normalidad, con un 75 %, seguida por un 19,9 % correspondiente a los que clasificaron como sobrepeso. Con respecto a la actividad física, encontramos que el 46,7 % de los individuos realizan un alto nivel de actividad física.

Discusión: nuestro estudio es acorde con la realidad global, ya que el 19,9 % de la población estudiada tiene sobre-

peso. En cuanto a la actividad física, el 58,7 % lleva una vida sedentaria, evidenciada por el tiempo que se permanece sentado; de esta población, 110 individuos permanecen entre 6 y 10 horas sentados.

Conclusiones: la investigación sobre los factores de riesgo cardiovascular, obesidad y metabolismo cada vez se centra más en empezar a analizar estas variables desde sus inicios para evitar en un futuro la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: ejercicio físico, estudiantes, factores de riesgo, obesidad, enfermedades cardiovasculares.

Abstract

Introduction: An important change in public health that the 21st century had was the spectrum of body weight gain as a pandemic. In Colombia, of young people and adults, one in three is overweight (37.7 %), while one in five is obese (18.7 %).

Methodology: A descriptive multicentre cross-sectional study will be carried out. 3 Colombian universities participated. The data analysis performed a descriptive analysis for the variables of interest.

Results: 233 medical students were selected. When analyzing the body mass index (BMI) the largest number of people is in a normal range with 75 % followed by a 19.9 % who classify as overweight. With respect to physical activity, we will find 46.7 % of the individuals carried out a high level of physical activity.

Discussion: Our study is consistent with the global reality, since 19.9 % are overweight. Physical activity where 58.7 % lead a sedentary life evidenced by the time that they remain seated where 110 people stay between 6 and 10 hours.

Conclusions: Research on cardiovascular risk factors, obesity and metabolism increasingly focuses on beginning to

analyze these variables from the beginning to avoid cardiovascular disease in the future.

Keywords: *Exercise; Student; Risk factors; Obesity; Cardiovascular diseases.*

Introducción

Un cambio importante en salud pública que tuvo el siglo XXI fue el aumento del peso corporal como una pandemia (1). Analizando la Encuesta Nacional de Situación Nutricional de Colombia-2015 (ENSIN) observamos que, en jóvenes y adultos (18-64 años), 1 de cada 3 tiene sobrepeso (37,7 %), mientras que 1 de cada 5 es obeso (18,7 %) (2). En este sentido, el 56,4 % de la población presenta exceso de peso, lo que significa un incremento de 5,2 puntos porcentuales con respecto al 2010 (3). Aproximadamente la mitad de los adultos colombianos realiza 150 minutos semanales de actividad física moderada o 75 minutos semanales de actividad vigorosa o fuerte. En promedio, 4 de cada 10 mujeres y 6 de cada 10 hombres atienden esta medida de prevención (4, 5). Diversos estudios han evidenciado esta situación en estudiantes universitarios (6, 7) como una forma de evaluar datos desde la base de la problemática y convertirlos en la piedra angular para cortar con desenlaces que pongan en riesgo la vida de las personas (8, 9). Entendiendo que el eje central son los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos en población infantil y adultos jóvenes que determinan el desarrollo de enfermedades crónicas fatales en el adulto, el grupo investigador tiene como objetivo evaluar la presencia de obesidad, riesgo cardiovascular y actividad física en estudiantes de Medicina de tres universidades de Colombia, con el fin de conocer la realidad local, y si es pertinente, a futuro, diseñar estrategias de promoción de estilos de vida saludables en la comunidad universitaria local y nacional.

Metodología

Se realizó un estudio multicéntrico descriptivo de corte transversal. Participaron la Universidad del Tolima (pública), la Universidad del Norte en Barranquilla (privada) y la Universidad CES de Medellín (privada). La muestra poblacional quedó conformada por 233 estudiantes de pregrado de Medicina. Se excluyeron aquellos estudiantes que no suministraron datos suficientes para la realización de las pruebas, los menores de 18 años y los que manifestaron no querer ser parte del estudio. El tamaño de la muestra se calculó asumiendo un nivel de confianza del 95 %, una heterogeneidad del 50 %, que buscaba representar las diferencias de variables y resultados entre géneros, y un margen de error del 5 %. Luego se realizó un muestreo aleatorio simple por medio de EpiInfo 7. A los estudiantes seleccionados se les invitó a participar en el estudio y aquellos que no accedieron fueron sustituidos por otros. Se debe aclarar que no se realizó la intervención a todos los

estudiantes matriculados de las universidades, sino solamente hasta alcanzar el número mencionado de la muestra.

Se realizaron jornadas de intervención en las tres universidades y de manera presencial se aplicó un cuestionario por medio del cual se recolectaron variables como: género, edad, semestre en curso, tabaquismo (por medio de cuestionario de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) (10), sedentarismo (evaluado por el Cuestionario Internacional de Actividad Física-IPAQ) (11), antecedentes familiares de hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM) o enfermedades cardiovasculares (ECV). Se dispuso de un espacio para la toma de medidas antropométricas como la talla y el peso por medio de básculas previamente calibradas el día anterior. Se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se tomó el índice cintura-cadera del perímetro abdominal, evaluado según los valores dados por la OMS, el perímetro abdominal, medido por debajo de las costillas, a nivel del ombligo, y se clasificó en rangos: para hombres, <94 cm y 94-102 cm o >102; para mujeres, <80 cm y 80-88 cm, >88 cm, respectivamente. Estos datos se ingresaron en una base de datos en Excel 2017.

El análisis de los datos se llevó a cabo por medio de un análisis descriptivo para las variables de interés. Para las variables cuantitativas se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión. En las variables de razón, como edad, peso, talla, IMC y presión arterial, se calcularon la media, la mediana, la desviación estándar y la moda; con estas variables se llevó a cabo una regresión lineal. En las variables nominales, como el género, se analizaron las proporciones. La clasificación y su caracterización se realizó por medio de los valores que proporcionaron los instrumentos.

El trabajo de investigación se realizó amparado por el comité de ética de la Universidad del Tolima, igualmente por la Ley 8430 de 1993 de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y se cataloga esta investigación como sin riesgo. El consentimiento informado se manejó por medio de un formato donde se explicaba a la persona encuestada las acciones que implementamos como investigadores y el uso de los datos obtenidos.

Resultados

La muestra seleccionada fue de 233 estudiantes de Medicina de tres universidades de Colombia. De esta muestra, la mayoría de los estudiantes es de género femenino (58,7 %). La edad correspondió a una media de 20,3 años. Estos estudiantes provenían de todos los semestres, excepto del año de internado; la media fue de 5,8 semestres. Con respecto a las medidas de peso, se obtuvo una media de 63,4 kg y una talla de un valor mínimo de 1,53 cm y un valor máximo de 1,83 cm, con lo cual se calculó el IMC y se obtuvo una media de 22,8 kg/m². Con respecto a los antecedentes familiares sobre enfermedad

cardiovascular, HTA o diabetes, el 65,8 % respondió afirmativamente y el 34,3 % lo hizo negativamente. Todos estos datos se pueden ver en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de la muestra estudiada

Género	F: 137 (58,7 %) M: 96 (41,2 %)
Edad	20,3 (DE: 1,9 años; IC 95 %: 20,07-20,53)
Semestre	5,8 (DE: 1,9 semestres; IC 95 %: 5,57-6,03)
Universidad	Universidad del Tolima Universidad del Norte Universidad CES
Peso	63,4 kg (DE: 12,2 kg; IC 95 %: 61,9-64,8)
Talla	Mínima: 1,53 Máxima: 1,83
IMC	22,8 (DE: 3,2 kg/m ² ; IC: 22,4-23,1)
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares, diabetes o HTA	Sí: 153 (65,6 %) No: 80 (34,3 %)

DE: desviación estándar; F: femenino; HTA: hipertensión arterial alta; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; M: masculino.

Al analizar el IMC, como se muestra en la **Tabla 2**, podemos observar que la mayoría de las personas se encontraba en un rango de normalidad, con un 75 % (n=193), seguida por un 19,9 % (n=51), correspondiente a los que estaban en el rango de sobrepeso. Es alarmante que, en esta población, que en promedio tiene 20 años, encontráramos a un estudiante en el rango de obesidad extrema, con un IMC mayor de 40 kg/m².

Tabla 2. Índice de masa corporal

Clasificación	Valores de referencia	n	%
Infrapeso	<18 kg/m ²	3	1,17
Normal	18,5 kg/m ² a 24,9 kg/m ²	193	75
Sobrepeso	25 kg/m ² a 29,9 kg/m ²	51	19,9
Obesidad	30 kg/m ² a 34,9 kg/m ²	4	1,5
Obesidad extrema	≥40 kg/m ²	1	0,3

El índice cintura-cadera es una medida que nos permite determinar, a partir de la acumulación de grasa abdominal, el riesgo cardiovascular. En nuestro estudio encontramos que, con respecto al género femenino, la mayoría de la población tiene un muy bajo riesgo cardiovascular (72,9 %; n=64). Si observamos los rangos del género masculino, veremos la misma tendencia al encontrar que la mayoría presenta una medida promedio del índice menor de 0,95 cm (77,08 %; n=74). Es importante recalcar que incluso en esta población joven encontramos un gran porcentaje de mujeres con riesgo cardiovascular alto (27,7 %), que sobrepasa en 6 veces el porcentaje de riesgo cardiovascular alto en hombres (4,16 %), como se puede ver en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Índice cintura-cadera y riesgo cardiovascular

ICC	Valores de referencia	Riesgo cardiovascular	n	%
Femenino	Menos de 0,80	Muy bajo	64	72,9 %
	0,81 a 0,84	Bajo	35	25,5 %
	Igual o más de 0,84	Alto	38	27,7 %
Masculino	Menos de 0,95	Muy bajo	74	77,08 %
	0,96 a 0,99	Bajo	18	18,75 %
	Igual o más de 1	Alto	4	4,16 %

ICC: índice cintura-cadera.

El análisis de los datos para fumadores se realizó por medio del cuestionario de la OMS, donde encontramos que solo el 4,29 % (n=10) fuma, y de estos, el 100 % se clasifica como *fumadores leves*, como se puede ver en la **Tabla 4**.

Con respecto a la actividad física, encontramos que el 46,7 % y el 34,2 % de los individuos realizaban un alto y un moderado nivel de actividad física, respectivamente. Un dato relevante es que si calculamos los MET de las personas que caminaban 7 días a la semana por lo menos durante 1 hora obtendremos una cifra de 1386, lo que los cataloga como un *moderado nivel de actividad*, aunque solamente caminen. Por último, observamos que el 58,7 % no alcanzaba la medida de 600 MET, lo cual los clasificaba como *nivel bajo de actividad física*. En contraste, el 15,4 % no realizaba ninguna actividad física en la semana, datos que se pueden observar en la **Tabla 5**, en donde se especifica el cálculo de MET.

Tabla 4. Caracterización de encuestados: fumadores

	Fuma cigarrillo, tabaco, pipa y sustancia psicoactiva	Fuma alrededor de 1 o más cigarrillos, pero no diariamente	Consume menos de 5 cigarrillos diarios	Fuma una media de 6 a 15 cigarrillos diarios	Fuma más de 16 cigarrillos al día, en promedio
Fumadores 223 (95,7 %)	Sí	Sí	No	No	No
No fumadores 10 (4,29 %)	Sí	Sí	No	No	No
	Sí	Sí	No	No	No
	Sí	Sí	Sí	No	No
	Sí	Sí	Sí	No	No
	Sí	No	Sí	No	No
	Sí	Sí	Sí	No	No
	Sí	Sí	No	No	No
	Sí	Sí	No	No	No
	Sí	No	No	No	No

Tabla 5. Actividad física (cuestionario Internacional de Actividad Física-IPAQ)

Nivel de actividad	Valores de referencia	n	%
Alto	Actividad física vigorosa por lo menos 3 días por semana, logrando un total de al menos 1500 MET*	79	33,9
	7 días de cualquier combinación de caminata, con actividad física moderada y/o actividad física vigorosa, logrando un total de al menos 3000 MET	30	12,8
Moderado	3 o más días de actividad física vigorosa por lo menos 20 minutos por día	58	24,8
	5 o más días de actividad física moderada y/o caminata al menos 30 minutos por día	22	9,44
	5 o más días de cualquiera de las combinaciones de caminata, actividad física moderada o vigorosa, logrando como mínimo un total de 600 MET	125**	53,6
Bajo	Menores de 600 MET	137***	58,7
Inactivo	Nada de actividad física	36	15,4

*Medida específica del instrumento de recolección de datos (MET/min/semana).

**Si una persona camina 7 días a la semana por lo menos 1 hora obtiene 1386 MET, que equivalen a una actividad física moderada.

***Si una persona camina 30 minutos por 3 días a la semana obtiene 297 MET, cuyo valor no alcanza los 600 MET que se necesitan para que se convierta en una actividad física moderada.

Cuando analizamos el último ítem del cuestionario, podemos observar que la mayoría de las personas (n=110; 47,2 %) pasa entre 6 y 10 horas sentada. Igualmente encontramos que una población considerable (n=28; 12 %) pasa más de 10 horas sentada, como se muestra en la **Tabla 6**.

Discusión

El análisis epidemiológico más grande hasta la fecha registrado fue dirigido por el Imperial College de Londres y la OMS, donde se analizaron el peso y la talla de cerca de 130 millones de individuos mayores de 5 años (31,5 millones de

Tabla 6. Tiempo de estar sentado en un día de trabajo

Tiempo sentado	n	%
1 hora a 5 horas	83	35,6
6 horas a 10 horas	110	47,2
Más de 10 horas	28	12
No sabe/no está seguro	12	5,1

edades comprendidas entre los 5 y los 19 años y 97,4 millones de individuos de 20 años o más), el cual mostró que las tasas mundiales de obesidad de la población infantil y adolescente aumentaron desde menos de un 1 % en 1975 hasta casi un 6 % en 2016. Estas cifras muestran que, conjuntamente, el número de individuos obesos de 5 a 19 años se multiplicó por 10 a nivel mundial (12), pasando de los 11 millones en 1975 a 124 millones en 2016. Además, 213 millones presentaban sobrepeso en 2016, si bien no llegaban al umbral de la obesidad (13). Nuestro estudio se desliza por esa vertiente, ya que el 19,9 % está catalogado como *sobrepeso* según su IMC y que a estas edades tan bajas (18 años) encontramos una persona que tiene obesidad extrema (14, 15). Se habla mucho sobre la condición de obesos metabólicamente sanos como un punto estratégico para intervenir y reducir las enfermedades futuras. Nuestra población se encuentra entre edades de adultos jóvenes que nos permitirían analizar estos desenlaces (16, 17). Otra variable importante es la actividad física, donde el 58,7 % lleva una vida sedentaria que está relacionada con las cargas académicas grandes que conlleva el pregrado de Medicina, evidenciado por el tiempo que permanecen sentados,

con un número de 110 personas que permanecen entre 6 y 10 horas sentadas al día (18). Los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con aumento de peso, sedentarismo y agentes externos que aportan al deterioro futuro (19, 20); en este caso, observamos que el 4,29 % son catalogados como fumadores leves.

Conclusiones

La investigación sobre factores de riesgo cardiovascular, obesidad y metabolismo cada vez se centra más en empezar a analizar estas variables, desde la gestante con diabetes *melilitus* gestacional, el recién nacido macrosómico, los niños con sobrepeso y obesidad, hasta el último eslabón antes de entrar a la meseta problema, que son los adultos jóvenes. Claramente es necesario continuar dirimiendo sobre este tema y trazar el futuro que nos lleve al control de esta pandemia global.

Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener conflicto de interés.

Fuente de financiación

Autofinanciado.

Congresos

Esta investigación fue presentada en el Congreso Estudiantil Colombiano de Investigación Médica (CECIM), Villa de Leyva, Boyacá, 2017, y en el Congreso Científico Internacional (CCI), Asunción, Paraguay, 2017. En ambos congresos obtuvo el segundo lugar en la categoría de *Proyectos Multicéntricos*. También se presentó este año en el Congreso Internacional de Endocrinología en Buenos Aires, Argentina, en la categoría de *Pósteres de investigación*.

Referencias

- Al-Thani M, Al-Thani A, Alyafei S, Al-Chetachi W, Khalifa SE, Ahmed A, et al. The prevalence and characteristics of overweight and obesity among students in Qatar. *Public Health*. 2018;160:143-9. doi: 10.1016/j.puhe.2018.03.020
- González-Zapata L, Carreño-Aguirre C, Estrada A, Monsalve-Alvarez J, Alvarez LS. Exceso de peso corporal en estudiantes universitarios según variables sociodemográficas y estilo de vida. *Rev Chil Nutr*. 2017;44(3). doi: 10.4067/S0717-75182017000300251
- Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010 [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social; 2010. [citado en mayo 12 de 2018]. Disponible en: <https://bit.ly/2KwUeqM>
- Hartson KR, Gance-Cleveland B, Amura CR, Schmiede S. Correlates of Physical Activity and Sedentary Behaviors Among Overweight Hispanic School-aged Children. *J Pediatr Nurs*. 2018;40:1-6. doi: 10.1016/j.pedn.2018.01.019
- Niu Y, Zhou D, Ma Z. Effect of aerobic exercises on students' physical health indicators. *Sci Sports*. 2018;33(2):e85-9. doi: 10.1016/j.scispo.2018.01.003
- Peralta C, Loayza K, Medina-Palomino F, Rojas-Vilca J. Monitoreo domiciliario de presión arterial y factores de riesgo cardiovascular en jóvenes estudiantes de medicina de una universidad privada en Lima, Perú. *Rev Med Hered*. 2017;28(28):157-165. Disponible en: <https://bit.ly/385qER7>
- Morales G, Guillen-Grima F, Muñoz S, Belmar C, Schifferli I, Muñoz A, et al. Factores de riesgo cardiovascular en universitarios de primer y tercer año. *Rev Med Chile*. 2017;145:299-308. Disponible en: <https://bit.ly/387Vskk>
- Morales G, Castillo B, Muñoz T, Belmar S, Soto C, Schifferli A, et al. Asociación entre factores de riesgo cardiometabólicos, actividad física y sedentarismo en universitarios chilenos. *Nutr Hosp Nutr Hosp Hosp*. 2017;34(6):1265-516. doi: 10.20960/nh.1060
- Chávez-Valenzuela ME, Salazar CM, Hoyos-Ruiz G, Bautista-Jacobo A, González-Lomeli D, Ogarrio-Perkins CE. Actividad física y enfermedades crónicas no transmisibles de estudiantes mexicanos en función del género. *Retos Nuevas Tendencias En Educación Física, Deporte y Recreación*. 2018;33:169-74. Disponible en: <https://bit.ly/2JX871x>
- Pérez C, Rodríguez I, Gantiva C. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) para jóvenes. *Diversitas*. 2011;7(2):281-91. Disponible en: <https://bit.ly/37lwHBV>

11. Mantilla-Tolosa SC, Gómez-Conesa A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Rev Iberoam Fisioter Kinesiol*. 2007;10(1):48-52. Disponible en: <https://bit.ly/3adWf5Z>
12. Farhadnejad H, Asghari G, Mirmiran P, Azizi F. Dietary approach to stop hypertension diet and cardiovascular risk factors among 10- to 18-year-old individuals. *Pediatr Obes*. 2018;13(4):185-94. doi: 10.1111/ijpo.12268
13. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
14. Palma L, Mendez C, Arana D, Ortiz J. Identificación del Componente Antropométrico de Estudiantes Pertenecientes a Medicina y Educación Física (Uceva Tuluá). *Rev Edu Fis*. 2017;35(1). Disponible en: <https://bit.ly/34drfPq>
15. Damiri B, Aghbar A, Alkhdour S, Arafat Y. Characterization and prevalence of metabolic syndrome among overweight and obese young Palestinian students at An-Najah National University. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(3):343-8. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.021
16. Pajuelo J, Arbañil H, Gonzales JS, Gamarra D, Torres H, Pando R, et al. Obeso metabólicamente normal. *An Fac Med*. 2014;75(2):113-8. doi: 10.15381/anales.v75i2.8386
17. Grier-Borrás JL, Contreras-Gilbert J. ¿Existe el obeso sano? *Endocrinol Nutr*. 2014;61(1):47-51. doi: 10.1016/j.endonu.2013.03.010
18. Hunter J, Rawlings-Anderson K, Lindsay T, Bowden T, Aitken LM. Exploring student nurses' attitudes towards those who are obese and whether these attitudes change following a simulated activity. *Nurse Educ Today*. 2018;65:225-31. doi: 10.1016/j.nedt.2018.03.013
19. Kim JY, Yang Y, Sim YJ. Effects of smoking and aerobic exercise on male college students' metabolic syndrome risk factors. *J Phys Ther Sci*. 2018;30(4):595-600. doi: 10.1589/jpts.30.595
20. Bell CN, Thorpe RJ, Bowie JV, LaVeist TA. Race disparities in cardiovascular disease risk factors within socioeconomic status strata. *Ann Epidemiol*. 2018;28(3):147-52. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.12.007

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inhibidores de la tirosina-cinasa en cáncer de tiroides

Tyrosine-kinase inhibitors for thyroid carcinoma

Román-González A¹, Mejía S², Zapata ML².

¹Departamento de endocrinología y metabolismo, Hospital Universitario San Vicente Fundación-Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Sección de endocrinología y diabetes, departamento de Medicina Interna. Profesor de Endocrinología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

²Departamento de oncología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. Profesor, Universidad de Antioquia.

Autor de correspondencia: Alejandro Román-González

Correo electrónico: alejoroman@gmail.com

Fecha de recepción: 8/08/2019

Fecha de aceptación: 28/01/2020

Resumen

Introducción: el carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más común. Su prevalencia está en aumento por varias causas, entre las cuales se encuentra el sobrediagnóstico. A pesar de lo anterior, también existe un incremento en los tumores más grandes, más agresivos y en la mortalidad que producen. A la fecha, la causa de esto es desconocida. La mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides tienen enfermedad localizada. Sin embargo, el 15 % de los pacientes puede tener enfermedad metastásica y hasta la mitad de ellos puede tener enfermedad resistente al yodo. Para estos pacientes, las opciones han sido pocas.

Metodología: se revisaron los estudios aleatorizados y controlados con placebo de los inhibidores de tirosina-cinasa en pacientes con carcinoma de tiroides y se presentó una síntesis de sus resultados, lo mismo que las indicaciones generales para el manejo de dicha enfermedad.

Resultados: a la fecha, el único medicamento aprobado en Colombia para usar en cáncer de tiroides metastásico o irresecable, resistente a yodo y en progresión es el sorafenib. Aprobados en otros países se encuentra el lenvatinib y la FDA recientemente aprobó la combinación dabrafenib más trametinib para pacientes BRAF mutados o con cáncer anaplásico BRAF mutado. El manejo de los efectos adversos de estos medicamentos es esencial para el éxito de la terapia. Se discute

también la evidencia de tratamiento en carcinoma medular de tiroides, terapias futuras y el papel de la inmunoterapia.

Conclusiones: el cáncer de tiroides resistente a yodo es un reto clínico. Los inhibidores de la tirosina-cinasa son una opción para estos pacientes. El manejo de los efectos adversos es esencial para un uso adecuado y una terapia exitosa.

Palabras clave: proteínas proto-oncogénicas B-raf, neoplasias de la tiroides, lenvatinib, sorafenib, inhibidores de proteínas quinasas.

Abstract

Introduction: Thyroid carcinoma is the most common endocrine neoplasia. An increase in the prevalence of this disease has been found and maybe related to over-diagnosis. However, an increase in larger tumor, aggressive variants and mortality has also been found. The cause of this change is currently unknown. Most patients with thyroid cancer have localized, low-risk disease. Between 1 to 5 % of thyroid carcinoma have metastasis. Half of them may have radioactive resistant tumor. Therapeutical options in these patients has been limited.

Methods: A literature review of randomized clinical trials versus placebo evaluating tyrosine-kinase inhibitors in thyroid carcinoma was performed. A synthesis of the results is presented as well as general indications for metastatic disease management.

Results: To the date of publication of this article, the only approved drug in Colombia to treat advanced thyroid carcinoma is sorafenib. In other countries, Lenvatinib has been approved. The combination of dabrafenib plus trametinib was recently approved by the FDA to be used in patients with BRAF mutations. An active management of side effects is required for a successful and safe treatment.

Conclusions: Radioactive resistant thyroid carcinoma is a clinical challenge. Tyrosine-kinase inhibitors are an option for these patients. Side effects management is essential for an appropriate and successful use.

Keywords: proto-oncogene proteins B-raf, thyroid neoplasms, lenvatinib, sorafenib, protein kinase inhibitors.

Introducción

El cáncer de tiroides se clasifica en *bien diferenciado*, en los que se encuentran el carcinoma papilar y el folicular, ambos originados en las células foliculares, y en *carcinoma pobremente diferenciado* y *anaplásico*, entidades con mayor mortalidad y complejidad en su manejo. Otros tipos raros de tumores tiroideos son el linfoma, el adenoma trabecular hialinizante (1) y el paraganglioma.

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es una epidemia en crecimiento. Es el primer cáncer endocrino y corresponde al 2,1 % de todo el cáncer en el mundo (2). Para el año 2020 se considera que será el tercer cáncer en frecuencia en mujeres en edad fértil, dado que el 77 % de todo el cáncer de tiroides ocurre en mujeres. El número estimado de casos nuevos de cáncer de tiroides globalmente para el 2018 fue de 567.233 casos, 3,1 % de todo el cáncer y doceava causa de cáncer, y ocurrieron 41.071 muertes correspondientes al 0,4 % de la mortalidad por cáncer en el mundo (3). A pesar de que la mayoría tiene un desenlace exitoso, con unas tasas elevadas de curación solo con el manejo quirúrgico, un porcentaje de estos casos tendrá recurrencias locorregionales y entre el 1 % y el 5 % tendrá enfermedad metastásica. Afortunadamente, el 90 % de los casos de cáncer de tiroides son diferenciados y, en términos generales, son curables con tratamiento quirúrgico.

Otro tipo muy interesante neoplasia es el carcinoma medular de tiroides (CMT). Este es un tumor neuroendocrino derivado de las células C y se clasifica como tumor tiroideo por su localización anatómica. Es infrecuente y se estima que corresponde, en términos generales, al 1 %-2 % de todo el cáncer de tiroides (4). Las células C parafoliculares de la tiroides provienen de la cresta neural y cumplen un papel mínimo en la fisiología del ser humano adulto, aunque son responsables de la secreción de calcitonina y, por ende, este es uno de los marcadores tumorales usados en el seguimiento del CMT.

Si bien los pacientes con CPT y CMT pueden ser curados con cirugía si el tumor está localizado, en algunos casos estos se presentan como enfermedad metastásica, sintomática y progresiva a pesar de los tratamientos estándar (4). En estos casos es necesario el uso de terapias sistémicas como los inhibidores de la tirosina-quinasa (ITK) (5). En esta revisión se discutirán las bases moleculares del CPT y del CMT, los principios oncológicos para el enfoque y manejo del paciente con cáncer avanzado de tiroides y la evidencia de los ITK aprobados en esta enfermedad (6-11), finalmente, se mencionarán brevemente las terapias adicionales.

Carcinoma papilar

El manejo de la enfermedad metastásica tiroidea papilar incluye el uso de yodo radioactivo, radioterapia y control regional con técnicas como la ablación con etanol o radiofrecuencia. Su uso está determinado por la tasa de progresión del tumor, la ca-

pacidad de este para captar yodo radioactivo, la disponibilidad de técnicas de radiología intervencionista, el tamaño y número de metástasis, así como de los síntomas del paciente.

La minoría de los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides va a tener enfermedad metastásica con resistencia a la terapia con yodo radioactivo. Este grupo ha tenido pocas opciones terapéuticas ya que el uso de la única quimioterapia sistémica aprobada previa a los ITK, la doxorubicina, tenía pésimos resultados oncológicos, con medianas de supervivencia a largo plazo del 10 %.

Biología del CPT

El factor más claramente implicado en la patogénesis de este cáncer es la radiación ionizante, como en el evento nuclear ocurrido en Chernóbil (26 de abril de 1986). Se ha postulado el aumento en la TSH y la tiroiditis de Hashimoto, así como condiciones familiares como la enfermedad de Cowden, el síndrome de Werner y la poliposis adenomatosa familiar. Se han documentado mutaciones en BRAF, RAS y rearrreglos tipo RET/PTC; esta última es la más común en el carcinoma de tiroides asociado al accidente de Chernóbil (12). Por su parte, las mutaciones en RAS se han asociado más a carcinoma folicular de tiroides (12).

Inhibidores de la tirosina-quinasa en CPT

Las tirosina-quinasas son moléculas que funcionan como intermediarios de la señalización celular, estimulando su proliferación, angiogénesis, invasión, metástasis y autorregulación. De esta forma, los ITK actúan inhibiendo estas moléculas e interrumpiendo las vías implicadas en la proliferación celular y en la angiogénesis de las células tumorales. En la actualidad son una terapia dirigida aprobada para el tratamiento del cáncer diferenciado y pobremente diferenciado, resistente a yodo radioactivo y en progresión.

El efecto de estas moléculas se debe entender como un modulador del crecimiento tumoral o “tumor-estático”, con el resultado principal de la estabilización de la enfermedad y el retardo en su progresión. En menor proporción tienen un efecto directo en la célula tumoral que lleva a su apoptosis y como resultado se disminuye la carga tumoral. Los resultados clínicos encontrados con los ITK resaltan la importancia de la vía antiangiogénica en el control del CPT metastásico y la independencia de su efecto de las mutaciones de vías intracelulares asociadas a enzimas tirosina-quinasa.

Para el uso de estas terapias el paciente debe cumplir, como mínimo, los siguientes requisitos:

- Cáncer de tiroides localmente avanzado irresecable o metastásico.
- Imposibilidad de realizar otras terapias como yodoterapia, radiofrecuencia, etanol, radioterapia o resección quirúrgica.
- Resistencia al yodo radioactivo.

- Progresión de la enfermedad documentada mediante imagen diagnóstica con uso de RECIST.
- Tomografía de emisión de positrones positiva para tejido metabólicamente activo (aunque no es un criterio mandatorio en los ensayos clínicos, sería ideal).
- Estado funcional adecuado (ECOG 0-2 o índice Karnofsky 70 %-100 %).

La única terapia aprobada y disponible en nuestro medio a la fecha es el sorafenib. La otra terapia aprobada por la FDA es el lenvatinib que no está disponible en nuestro medio de manera rutinaria dado que requiere importación como vital no disponible. En estudios fase II se evalúan otras terapias moleculares como el everolimus, los inhibidores de BRAF (dabrafenib, vemurafenib) y los inhibidores de MEK, como trametinib y selumetinib, entre otros. El uso de estas terapias debe realizarse por un grupo multidisciplinario de tumores endocrinos con interés en cáncer de tiroides, con médicos nucleares, cirujanos de cabeza y cuello, oncólogos y endocrinólogos entrenados en el manejo del cáncer avanzado de tiroides y de los efectos adversos de los inhibidores de la tirosina-cinasa.

Evidencia de los medicamentos disponibles para tratar la enfermedad resistente a yodo radioactivo en progresión en pacientes con cáncer papilar de tiroides

Sorafenib

En el estudio *Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial* (6, 13) se incluyeron 419 pacientes mayores de 18 años con cáncer de tiroides localmente avanzado o cáncer de tiroides diferenciado metastásico refractario a yodo (papilar, folicular, incluido de células de Hurthle y pobremente diferenciado), con progresión en los últimos 14 meses acorde con los criterios de RECIST, al menos una lesión medible por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), ECOG 0-2; con función renal, medular y hepática normal y TSH menor de 0,5 mIU/L. El cáncer de tiroides refractario a yodo se definió como:

- la presencia de al menos una lesión sin captación de yodo; o
- pacientes con tumores yodocaptantes y:
 - progresión luego de un tratamiento con yodo radioactivo en los últimos 16 meses; o
 - progresión luego de dos tratamientos con yodo recibidos con menos de 16 meses de diferencia (la última dosis recibida más de 16 meses); o
 - una dosis acumulada de yodo igual o superior a 600 mCi.

Se excluyeron los pacientes que habían recibido previamente terapia dirigida, talidomida o quimioterapia para cán-

cer de tiroides, cirugía previa o trauma en los 30 días previos al inicio del medicamento, antecedente de cáncer de piel, cérvix o vejiga en los últimos 5 años, cáncer indiferenciado de tiroides, úlceras, infección activa o sangrado en los últimos 3 meses, historia de hemorragia, infiltración traqueal, bronquial o esofágica; cardiopatía o hipertensión arterial no controlada, infección por VIH o hepatitis, embarazo o lactancia y alergia al sorafenib. Se permitieron las dosis bajas de quimioterapia para radiosensibilización.

La intervención fue sorafenib en 400 mg, cada 12 horas (n=209), hasta progresión radiológica, toxicidad inaceptable o muerte, comparado con placebo (n=210). Los desenlaces primarios de este estudio fueron: supervivencia libre de progresión (cada 8 semanas) con criterios RECIST: 1. Nuevas lesiones óseas; 2. 20 % o más de crecimiento; y 3. Necesidad de radioterapia. Los secundarios fueron: supervivencia global, tiempo hasta la progresión, tasa de respuesta objetiva (parcial o completa), tasa de control de la enfermedad (parcial, completa o estable ≥ 4 semanas/6 meses) y duración de la respuesta. Se demostró que la supervivencia libre de progresión fue mayor en el grupo de sorafenib que en el grupo de placebo (10,8 meses vs. 5,8 meses; HR: 0,59; IC 95 %: 0,45-0,76; $p < 0,0001$). Al momento del cierre del seguimiento, la mediana fue de 16,2 meses; para ese momento 63 pacientes continuaban en tratamiento. Del grupo placebo que progresaron, el 71,4 % recibió sorafenib, lo cual puede diluir el impacto en la supervivencia global. Luego del estudio 60 pacientes recibieron alguna terapia anticáncer y de aquellos pacientes que alcanzaban una respuesta parcial o completa se lograba un control a 6 meses en el 54 %. La dosis promedio de sorafenib fue de 651 mg. En análisis de subgrupos el beneficio no era significativo en lesiones tumorales menores de 1,5 centímetros, en pacientes con tumores foliculares o pobremente diferenciados y en pacientes con PET con 18F-FDG negativo. El grupo de sorafenib tuvo una mayor tasa de eventos adversos de cualquier grado (98,6 vs. 87,6 %); aquellos mayores de grado 3 se presentaron en un 37,2 % (26,3 % en el grupo placebo). La causa de suspensión del tratamiento más frecuente fue el síndrome de mano/pie en el 76,3 %. Otros efectos adversos fueron diarrea (68,6 %), alopecia (67,1 %), brote cutáneo (50,2 %), fatiga (49,8 %), pérdida de peso (46,9 %) e hipertensión (40,6 %). Solo se reportó una muerte, que se relacionó con el tratamiento y fue causada por un evento coronario agudo. En conclusión, el sorafenib mejora significativamente la supervivencia libre de progresión comparado con placebo en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, en progresión y resistente a yodo radioactivo.

Lenvatinib

El estudio *Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer* (SELECT) (7) incluyó pacientes mayores de 18 años con cáncer diferenciado de tiroides confirmado con patología, con lesiones medibles y evidencia de enfermedad

refractaria al yodo. Las lesiones fueron definidas como al menos uno de los siguientes criterios: una lesión medible sin captación en cualquier rastreo con ^{131}I yodo; al menos una lesión medible que ha progresado acorde con el RECIST versión 1.1, dentro de los 12 meses después de terapia con ^{131}I yodo a pesar de la captación en cualquier momento del tratamiento; o actividad acumulada de ^{131}I yodo mayor de 600 mCi y una revisión independiente de evidencia radiológica de progresión dentro de los 13 meses previos. Los pacientes elegibles no deberían haber recibido terapia previa con un ITK o un tratamiento previo con un solo régimen de ITK. La intervención fue lenvatinib oral en 24 mg, cada 24 horas, o placebo, en ciclos de 28 días, y el desenlace primario fue supervivencia libre de progresión. Esta se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el momento de la primera documentación de progresión de la enfermedad por revisión radiológica independiente o muerte. Se evaluó por intención de tratar.

Los desenlaces secundarios fueron: respuesta objetiva según RECIST versión 1.1 y supervivencia global. Las evaluaciones exploratorias de eficacia incluyeron tasa de control de la enfermedad y tasa de beneficio clínico. También se evaluó la supervivencia libre de progresión.

El resultado principal fue una supervivencia libre de progresión de 18,3 meses en el grupo de lenvatinib y de 3,6 meses en el grupo placebo (HR para progresión o muerte: 0.21; IC 99 %: 0,14-0,31; $p < 0,001$). El beneficio de supervivencia libre de progresión fue observado en todos los grupos preespecificados. La tasa de respuesta fue del 64,8 % en lenvatinib (se lograron 4 respuestas completas y 165 respuestas parciales). La mediana de supervivencia global no fue alcanzada en los grupos. La dosis promedio recibida de lenvatinib fue de 17,2 mg. A pesar de las respuestas logradas, el control de la enfermedad a 6 meses fue solo del 15,3 %. En el subgrupo de pacientes que habían recibido ITK previo, el desempeño de lenvatinib se mantenía logrando una mediana de tiempo libre sin progresión de 15,1 meses. Respecto a la seguridad del medicamento, los efectos adversos de cualquier grado ocurrieron en el 97 % de los pacientes. En el grupo de lenvatinib, los más comunes fueron: hipertensión (67,8 %), diarrea (59,4 %), fatiga o astenia (59,0 %), disminución del apetito (50,2 %), disminución de peso (46,4 %) y náusea (41,0 %). La suspensión del tratamiento por efectos adversos ocurrió en 37 pacientes con lenvatinib (14,2 %) y 3 pacientes con placebo (2,3 %). En el grupo de lenvatinib, 6 de 20 muertes fueron consideradas estar relacionadas con el tratamiento.

Carcinoma medular

Biología molecular del CMT

El RET (del inglés *re-arranged during transfection*) es un protooncogen que codifica una proteína tirosina-quinasa. Está localizado en el cromosoma 10q11.2 e involucrado directamen-

te en la patogénesis del CMT (14). Casi todos los pacientes con CMT hereditario (neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B) y hasta un 50 % a 60 % de los casos esporádicos presentan mutaciones en RET. Este gen fue descubierto por Takahashi en 1985 y está expresado en células derivadas de la cresta neural (15).

Las mutaciones en RET producen una activación constitutiva de la función cinasa de este receptor; por ende, las vías de señalización de este receptor se mantienen activas generando proliferación de las células C parafoliculares. La proteína RET tiene un dominio de unión a ligando extracelular compuesto de una región tipo cadherina y un dominio altamente conservado rico en cisteína. La región intracelular está compuesta de dos dominios tirosina-quinasa. La unión del ligando hace que el dominio rico en cisteína facilite la dimerización del receptor y produzca autofosforilación y activación de la tirosina-quinasa y de las vías de señalización, incluidas RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT y JAK/STAT (14, 16).

Aunque no es claro cómo las mutaciones en RET producen carcinoma medular (17), estudios recientes señalan al ATF4 en la vía del RET como un actor implicado en la patogénesis del CMT. ATF4 es un factor de transcripción de la familia CREB, que desempeña un papel en la regulación de la respuesta al estrés. Este factor activa y aumenta la expresión de las proteínas NOXA y PUMA. Estas dos proteínas activan la vía de las caspasas y promueven la apoptosis. La activación permanente del RET mutado en CMT disminuye la transcripción de ATF4, estimula su ubiquitinación y subsecuente degradación. Por ende, causa regulación a la baja de NOXA y PUMA, lo que disminuye la apoptosis de las células (18).

Otra alteración importante en el CMT es el aumento en la expresión del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), que influye en la capacidad de angiogénesis, invasión y metástasis de este tumor. Se han descrito también mutaciones en HRAS, KRAS, BRAF, KT, MLH1, STK11 y MET en baja frecuencia (17).

El tipo de mutación se correlaciona con el fenotipo clínico. Los pacientes con MEN2B, por la mutación M918T, tienen un curso clínico más agresivo y un peor pronóstico (19). Las mutaciones en RET se clasifican según su agresividad, basadas en el desarrollo de cáncer medular de tiroides a edades temprana y la asociación con enfermedad metastásica en tres categorías: muy alto riesgo, alto riesgo y riesgo moderado.

Inhibidores de la tirosina-quinasa en CMT

Aunque el CMT es infrecuente en la práctica clínica, enfrentarse a pacientes con este tipo de cáncer en estadios avanzados es un reto terapéutico, dado que son pacientes incurables con enfermedad progresiva asociada a manifestaciones graves, entre ellas diarrea de difícil manejo o síndrome de Cushing ectópico, con los efectos secundarios del hipercortisolismo como diabetes, hipopotasemia, miopatía, osteoporosis e infecciones (20, 21). Adicionalmente, en estadios avanzados,

la quimioterapia y la radioterapia han sido consideradas clásicamente de utilidad limitada (22, 23).

Actualmente se encuentran aprobados por la FDA dos medicamentos para el tratamiento del CMT: vandetanib y cabozantinib (23, 24). A continuación, se presenta la evidencia, los usos y las contraindicaciones de estos medicamentos.

Vandetanib

Es un medicamento oral que inhibe selectivamente al receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFR-2 y 3), EGFR y a RET (25).

Evidencia aprobatoria para el uso de vandetanib. Estudio ZETA. Estudio fase III

En 2011 se publicó un estudio aleatorizado y comparado con placebo con vandetanib en pacientes con CMT (10). Se aleatorizaron 331 pacientes, 231 asignados a vandetanib y 100 asignados a placebo. Los pacientes elegibles fueron aquellos con CMT localmente avanzado no resecable o metastásico, bien fuera esporádico o hereditario, adecuada clase funcional (ECOG 0-2) y una calcitonina ≥ 500 pg/mL. La dosis de inicio fue 300 mg/d hasta progresión de la enfermedad. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión por una revisión central acorde con el RECIST 1.0. Los pacientes del estudio tenían enfermedad esporádica en la mayoría de los casos (88 % en vandetanib y 95 % en placebo). Esta enfermedad era metastásica en el 94 % y 97 %, respectivamente.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 19,3 meses en el grupo placebo y no se alcanzó en el grupo de vandetanib (HR: 0,46; IC 95: 0,31-0,69). Se predijo mediante métodos estadísticos que la mediana predicha para vandetanib era de 30,5 meses. El subgrupo de pacientes con mutación en RET M918T pareciera tener una respuesta más alta comparado con los pacientes negativos para esta mutación. A la fecha del estudio, no se observaron diferencias en la supervivencia global.

El 12 % de los pacientes en vandetanib suspendieron el tratamiento por efectos adversos. Más pacientes en el grupo de vandetanib requirieron reducción en la dosis por eventos adversos y 8 % de los pacientes tuvo prolongación del QTc. El 49,3 % de los pacientes necesitaron aumento en la dosis de levotiroxina. Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, brote, náuseas e hipertensión. Los efectos adversos grado 3 o mayores fueron diarrea, hipertensión, prolongación de QTc, fatiga, disminución en el apetito, brote, astenia, disnea y dolor lumbar. Otros efectos adversos reportados en el 10 % o más de la población tratada con vandetanib fueron disminución de peso, nasofaringitis, tos, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, insomnio, piel seca, vómito, acné, cefalea y fatiga.

Cabozantinib

Es un inhibidor multicinasa de VEGFR1, VEGFR2, RET y c-MET (26). Está aprobado para el tratamiento del cáncer me-

dular de tiroides y el carcinoma renal (26-28) y actualmente su utilidad en el tratamiento del feocromocitoma metastásico está siendo evaluada en un estudio del MD Anderson Cancer Center (29, 30).

Evidencia aprobatoria para el uso de cabozantinib. Estudio EXAM. Estudio fase III

En este ensayo se incluyeron 330 pacientes con CMT recurrente, metastásico o localmente avanzado irresecable. Se asignaron a cabozantinib en 140 mg o a placebo. Se encontró una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión comparado con placebo de 11,2 vs. 4 meses (HR: 0,28; IC 95 %: 0,19-0,40). Se encontró una repuesta parcial en el 27 % de los pacientes tratados con cabozantinib. Los pacientes presentaron eventos adversos comunes como diarrea, estomatitis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, hipertensión y dolor abdominal. Como eventos adversos menos comunes, pero significativos, se encontraron formación de fístula y osteonecrosis de la mandíbula.

Como criterio de inclusión de los estudios de cabozantinib se requería progresión de la enfermedad; por ende, las diferencias en las curvas de supervivencia entre los estudios de vandetanib y cabozantinib pueden ser explicadas por este hecho.

Otras terapias en CMT

En estudios pequeños se han investigado otros ITK como axitinib (31), sorafenib (32), sunitinib (33), pazopanib (34) y motesanib (35, 36) con respuestas parciales o estabilización de la enfermedad, aunque no se ha avanzado en su desarrollo clínico.

Terapias futuras en cáncer de tiroides

Larotrectinib

Los genes NTRK1, 2 y 3 codifican los receptores neurotróficos de tirosina-cinasa TRKA, B y C, respectivamente (37, 38). TRK está involucrada en el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las neuronas. Las fusiones génicas oncogénicas en NTRK generan un TRK mutado que resulta en una activación constitutiva, independiente del ligando. Esta alteración está involucrada en varios tumores sólidos, incluido el cáncer de tiroides, en particular el CPT pediátrico (39, 40).

Larotrectinib es un inhibidor de TRK aprobado en 2018 para pacientes con tumores sólidos con fusiones génicas en NTRK incluido CPT (37, 39-44). Este fue un estudio con diseño tipo cesta (*basket*) en el que se incluyeron pacientes con diferentes tipos de tumores, pero con fusiones génicas en NTRK. En el estudio aprobatorio se incluyeron 9 % de los pacientes con carcinoma de tiroides (41).

BLU 667

El protooncogen RET, aparte de estar mutado en CMT, también está activado en múltiples tipos de cáncer, como el carci-

noma pulmonar no microcítico, y en el CPT (45). BLU-667 es un inhibidor selectivo potente de RET y es diez veces más potente para inhibir este protooncogen que los inhibidores multicitinasa aprobados (9, 28, 46, 47). En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado su potencia y en estudios iniciales clínicos en pacientes con cáncer pulmonar y CMT induce respuestas clínicas durables con mínima toxicidad (48, 49).

Combinaciones

Dabrafenib más trametinib

Un gen mutado comúnmente en CPT es BRAF. Una alternativa para el tratamiento de esta enfermedad es inhibir el BRAF mutado (50). La mutación más común es la V600E. Sin embargo, se puede generar resistencia, la cual es mediada en parte por MEK1. Dabrafenib inhibe a BRAF y trametinib bloquea a MEK e inhibe la resistencia a las terapias dirigidas a BRAF (51). La combinación de estas dos terapias está aprobada para melanomas BRAF mutados y cáncer de pulmón de células no pequeñas BRAF mutado (52, 53). Esta combinación fue aprobada en 2018 para cáncer anaplásico de tiroides BRAF mutado basado en un estudio que incluyó 23 pacientes con tasa de respuesta global del 69 % (54).

Inmunoterapia

El carcinoma diferenciado de tiroides se considera un tumor con baja inmunogenicidad dada su baja carga tumoral. Sin embargo, esta característica no se puede generalizar para todos los tumores diferenciados. Si bien solo el 1 % de los carcinomas diferenciados se asocia a inestabilidad microsatelital (55, 56), la respuesta a pembrolizumab, independientemente

de la expresión de PDL1, lo hace una alternativa adecuada con respuestas que se pueden prolongar hasta los 18 meses (57). En ausencia de inestabilidad microsatelital, la expresión de PDL1 en carcinoma diferenciado de tiroides es baja y los resultados en cuanto a respuesta y control de la enfermedad sugieren que la estrategia más plausible sea la combinación (con otros agentes de inmunoterapia o terapias blanco) para lograr resultados favorables a largo plazo (58, 59).

Conflictos de interés

Alejandro Román-González ha recibido honorarios como conferencistas o patrocinio para participación en congresos médicos de las siguientes empresas o compañías: Sanofi, Amgen, Novartis, Ultragenix, Biosidius, Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Universidad del Bosque, Valentech, Colciencias, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Baxalta y Novo Nordisk.

Sergio Mejía: conferencista: AstraZeneca, BMS, MSD, Novartis, Advisory Board: AstraZeneca y BMS. Intereses institucionales e investigación: Roche y BMS. Patrocinio para participación en congresos médicos: Amgen, BMS, Janssen, Merck, MSD y Roche. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO).

Maycos Leandro Zapata: conferencista: Abbott, AstraZeneca, BMS, MSD, Novartis, Roche y Sanofi. Advisory: AstraZeneca y BMS. Intereses institucionales e investigación: Roche y BMS. Patrocinio para participación en congresos médicos: Abbott, Amgen, BMS, Janssen, Merck, MSD y Roche. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO).

Referencias

- Román-González A, Simón-Duque C, Camilo-Pérez J, Vélez-Hoyo A. [Trabecular hyalinizing adenoma of the thyroid (HAT): A report of two cases]. *Gac Med Mex*. 2016;152(1):111-5.
- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783-95. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- Galofré JC, Santamaría-Sandi J, Capdevila J, Navarro-González E, Zafón-Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, et al. Consensus on the management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Endocrinol Nutr*. 2015;62(4):e37-46. doi: 10.1016/j.endonu.2015.01.005
- Spitzweg C, Morris JC, Bible KC. New drugs for medullary thyroid cancer: new promises? *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):R287-97. doi: 10.1530/ERC-16-0104
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30. doi: 10.1056/NEJMoa1406470
- Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897-905. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2
- Thornton K, Kim G, Maher VE, Chattopadhyay S, Tang S, Moon YJ, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res*. 2012;18(14):3722-30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0411
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040
- Hoy SM. Cabozantinib: a review of its use in patients with medullary thyroid cancer. *Drugs*. 2014;74(12):1435-44. doi: 10.1007/s40265-014-0265-x
- Haroon Al Rasheed MR, Xu B. Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):921-30. doi: 10.1016/j.path.2019.08.002
- Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1272-82. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30166-8
- Jhiang SM. The RET proto-oncogene in human cancers. *Oncogene*.

- 2000;19(49):5590-7. doi: 10.1038/sj.onc.1203857
15. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8. doi: 10.1016/0092-8674(85)90115-1
16. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.175
17. Ji JH, Oh YL, Hong M, Yun JW, Lee HW, Kim D, et al. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet*. 2015;11(8):e1005467. doi: 10.1371/journal.pgen.1005467
18. Bagheri-Yarmand R, Williams MD, Grubbs EG, Gagel RF. ATF4 Targets RET for Degradation and Is a Candidate Tumor Suppressor Gene in Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):933-41. doi: 10.1210/jc.2016-2878
19. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335
20. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J, Papadia C, Lourenço DM, Lin CS, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotrophic hormone) syndrome. *Thyroid*. 2014;24(6):1062-6. doi: 10.1089/thy.2013.0571
21. Baudry C, Paepgaey AC, Groussin L. Reversal of Cushing's syndrome by vandetanib in medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):584-6. doi: 10.1056/NEJMc1301428
22. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):64-71. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00337-X
23. Dadu R, Hu MN, Grubbs EG, Gagel RF. Use of Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2015;204:227-49. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_11
24. Frampton JE. Vandetanib: in medullary thyroid cancer. *Drugs*. 2012;72(10):1423-36. doi: 10.2165/11209300-000000000-00000
25. Gómez K, Varghese J, Jiménez C. Medullary thyroid carcinoma: molecular signaling pathways and emerging therapies. *J Thyroid Res*. 2011;2011:815826. doi: 10.4061/2011/815826
26. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(12):2298-308. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264
27. Gordon MS, Vogelzang NJ, Schoffski P, Daud A, Spira AI, O'Keeffe BA, et al. Activity of cabozantinib (XL184) in soft tissue and bone: Results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT) in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2011;29 (Suppl 15):3010-3010. doi: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3010
28. Al-Salama ZT, Keating GM. Cabozantinib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Drugs*. 2016;76(18):1771-8. doi: 10.1007/s40265-016-0661-5
29. Jimenez C, Waguespack S, Habra M, Busaidy N, Dadu R, Tamsen G, et al. Cabozantinib in patients with unresectable metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Global Academic Programs of Cancer Centers Symposium*; Houston, Tx2017.
30. Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma-paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(3):174-183. doi: 10.1097/MED.0000000000000330
31. Cohen EE, Tortorici M, Kim S, Ingrosso A, Pithavala YK, Bycott P. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(6):1261-70. doi: 10.1007/s00280-014-2604-8
32. Frank-Raue K, Ganten M, Kreissl MC, Raue F. Rapid response to sorafenib in metastatic medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(3):151-5. doi: 10.1055/s-0030-1262836
33. Ravaut A, de la Fouchardière C, Asselineau J, Delord JP, Do Cao C, Niccoli P, et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist*. 2010;15(2):212-3; author reply 4. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0303
34. van Geel RM, Beijnen JH, Schellens JH. Concise drug review: pazopanib and axitinib. *Oncologist*. 2012;17(8):1081-9. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0055
35. Bass MB, Sherman SI, Schlumberger MJ, Davis MT, Kivman L, Khoo HM, et al. Biomarkers as predictors of response to treatment with motesanib in patients with progressive advanced thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5018-27. doi: 10.1210/jc.2010-0947
36. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(1):31-42. doi: 10.1056/NEJMoa075853
37. Kumar S, Lassen UN. TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. *Target Oncol*. 2018;13(5):545-56. doi: 10.1007/s11523-018-0590-1
38. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731-47. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0
39. Scott LJ. Larotrectinib: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(2):201-6. doi: 10.1007/s40265-018-1044-x
40. Laetsch TW, Hawkins DS. Larotrectinib for the treatment of TRK fusion solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(1):1-10. doi: 10.1080/14737140.2019.1538796
41. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-9. doi: 10.1056/NEJMoa1714448
42. Berger S, Martens UM, Bochum S. Larotrectinib (LOXO-101). *Recent Results Cancer Res*. 2018;211:141-51. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_10
43. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):705-14. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0
44. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multicentre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol*. 2019;30(2):325-31. doi: 10.1093/annonc/mdy539
45. Sabari JK, Siau ED, Drilon A. Targeting RET-rearranged lung cancers with multikinase inhibitors. *Oncoscience*. 2017;4(3-4):23-4. doi: 10.18632/oncoscience.345
46. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):767-72. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6604
47. Karras S, Anagnostis P, Krassas GE. Vandetanib for the treatment of thyroid cancer: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(3):469-81. doi: 10.1517/17425255.2014.885015
48. BLU-667 Targets RET-Altered Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(6):OF8. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-050
49. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(7):836-49. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0338
50. Cabanillas ME, Ferrarotto R, Garden AS, Ahmed S, Busaidy NL, Dadu R, et al. Neoadjuvant BRAF- and Immune-Directed Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(7):945-51. doi: 10.1089/thy.2018.0060
51. Cabanillas ME, Patel A, Danysh BP, Dadu R, Kopetz S, Falchook G. BRAF Inhibitors: Experience in Thyroid Cancer and General Review of Toxicity. *Horm Cancer*. 2015;6(1):21-36. doi: 10.1007/s12672-014-0207-9
52. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(35):3441-3449. doi: 10.1200/JCO.2018.01219
53. Odogwu L, Mathieu L, Blumenthal G, Larkins E, Goldberg KB, Griffin N, et al. FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers Harboring. *Oncologist*. 2018;23(6):740-5. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0642
54. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7-13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785
55. Dobosz T, Lukieniczuk T, Sasiadek M, Kuczyńska A, Jankowska E, Blin N. Microsatellite instability in thyroid papillary carcinoma and multinodular hyperplasia. *Oncology*. 2000;58(4):305-10. doi: 10.1159/000012117
56. Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh R, Brock P, Williams MD, Roychowdhury S, et al. Microsatellite Instability Occurs in a Subset of Follicular Thyroid Cancers. *Thyroid*. 2019;29(4):523-29. doi: 10.1089/thy.2018.0655
57. Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer*. 2018;17(1):51. doi: 10.1186/s12943-018-0786-0
58. Weitzman SP, Sherman SI. Novel Drug Treatments of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):253-68. doi: 10.1016/j.eccl.2018.10.009
59. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P. Current and future immunotherapies for thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(2):149-59. doi: 10.1080/14737140.2018.1417845

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, Weinzimer 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. 3. 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

Riesgo del uso de dosis altas de vitamina D en ancianos. Una revisión a propósito de la pandemia por COVID-19

Risk of high-dose vitamin D use in the elderly during COVID 19 pandemic

Rosero-Olarte O¹.

¹Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral – ACOMM.

Autor de correspondencia: Óscar Rosero-Olarte

Correo electrónico: oscarroseromd@yahoo.com

Fecha de recepción: 2/05/2020

Fecha de aceptación: 1/07/2020

Resumen

En los últimos años la vitamina D ha sido considerada una panacea y cura de varias enfermedades, aunque el número de estudios de intervención bien realizados es escaso e incluso contradictorio. En el momento actual de la pandemia por COVID-19, se han levantado algunas voces para recomendar las dosis altas de vitamina D para el control y el tratamiento de las infecciones. El objetivo de esta revisión es proporcionar información sobre los riesgos potenciales y los eventos adversos de las dosis altas de vitamina D. A la luz de la evidencia actual, es esencial mantener los niveles de vitamina D dentro de los rangos normales. Generalmente se acepta que los valores entre 30 y 40 ng/mL son suficientes para la mayoría de la población adulta mayor, en quienes la afección por COVID-19 es más severa.

Palabras clave: accidentes por caídas, coronavirus, enfermedades cardiovasculares, fracturas óseas, vitamina D.

Abstract

Vitamin D has been considered a panacea and cure for several diseases, although the number of well-conducted intervention studies has been scarce or even contradictory. At the current time of the COVID-19 pandemic, some voices have been raised to recommend high doses for infection control and

treatment. The objective of this review is to provide information regarding the potential risks and adverse events of high-dose vitamin D. In the light of current evidence, it is essential to keep vitamin D levels within normal ranges, it is generally accepted that values between 30 and 40 ng/mL are sufficient for most of the older adult population, which is where the COVID-19 affects it most severely.

Keywords: Accidental Falls; Coronavirus; Cardiovascular Diseases; Bone Fractures; Vitamin D.

Introducción

En los últimos años, la suplementación de vitamina D ha cobrado gran interés por parte de la mayoría de las especialidades médicas, esto debido a la evidencia creciente de asociación entre los niveles bajos y las múltiples enfermedades y la publicación de trabajos prospectivos de intervención en algunas enfermedades con efectos positivos (1). Este compuesto ha sido considerado como panacea y cura de varias enfermedades, a pesar de que el número de estudios de intervención bien realizados es escaso o incluso ha dado resultados contradictorios (2).

En el momento actual de la pandemia por COVID-19, algunas voces han recomendado las dosis altas de vitamina D para el control de la infección y su tratamiento (3); sin embargo, algunos estudios previos reportaron resultados adversos con concentraciones altas en sangre, lo que sugiere que se requiere precaución al considerar la administración de suplementos en dosis altas hasta que se comprenda este fenómeno y existan ensayos clínicos para determinar la seguridad de esta conducta.

Métodos

Se trata de una revisión narrativa. Se realizaron búsquedas de publicaciones en PubMed enfocadas en resultados de salud y

asociaciones en U entre la concentración de 25 (OH) D y los efectos secundarios, con énfasis en la población de edad avanzada.

El objetivo de esta revisión es brindar información relacionada con los potenciales riesgos y eventos adversos de las dosis altas de vitamina D y la elevación de los valores sanguíneos por encima del valor considerado como fisiológico, específicamente en virtud de la pandemia por COVID-19.

Asociación con la mortalidad general

Los bajos niveles de vitamina D han sido asociados al incremento de todas las causas de mortalidad en la población general. Algunos estudios han demostrado una reducción del 3 % al 7 % en todas las causas de mortalidad en adultos no hospitalizados que reciben suplementación *versus* los que no la reciben. Sin embargo, parece ser que los niveles elevados también producen un aumento de la mortalidad (4). En una gran cohorte basada en la población de 13.331 adultos de NHANES III se sugirió la posibilidad de una relación “en forma de U”, en la cual el riesgo de mortalidad por todas las causas aumenta tanto en niveles bajos, por debajo de los 18 ng/mL, como en niveles altos, por encima de los 50 ng/mL (5). También se han evidenciado tendencias débiles no significativas en estudios más pequeños (6).

Otro estudio de seguimiento que evaluó a los sujetos de la población de NHANES durante 6 años adicionales demostró un mayor riesgo de mortalidad en valores de 25 (OH) D por encima de los 48 ng/mL ajustado por edad, raza, etnia, sexo y temporada (RR: 1,5; IC 95 %: 1,02-2,3) (7). Otro gran estudio, que incluyó más de 420.000 pacientes, demostró un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y de síndrome coronario agudo cuando la 25 (OH) D excedió los 36 ng/mL (HR: 1,13; IC 95 %: 1,04-1,22) (8), efecto que también se evidenció en un análisis que incluyó 247.574 pacientes, con un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas (HR: 1,42; IC 95 %: 1,31-1,52) para valores por encima de los 56 ng/mL y sugirió un nivel óptimo entre los 20 y 24 ng/mL (9). Un estudio realizado en 24.094 pacientes adultos mostró que los niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/mL, así como los niveles mayores de 60 ng/mL antes de la hospitalización se asociaron a un aumento de las probabilidades de mortalidad a los 90 días (10). Sin embargo, la limitación en la mayoría de estos estudios es el bajo número de pacientes con niveles elevados.

Una explicación biológica no es evidente, pero puede estar relacionada con las propiedades anti y proinflamatorias mediadas según el umbral de vitamina D (10). En un análisis secundario de una gran cohorte de adultos que viven en la comunidad, se encontró que los niveles séricos de proteína C-reactiva (PCR) están inversamente relacionados con el aumento de los niveles de 25 (OH) D hasta aproximadamente 20 ng/mL, después de lo cual cada incremento de 10 ng/mL en el nivel de 25 (OH) D se asoció a un aumento de 0,6 mg/L en los

niveles de PCR. En promedio, un nivel de 25 (OH) D de 20 ng/mL se asoció a un nivel de PCR de 2 mg/L en esta cohorte y, por lo tanto, un nivel de 25 (OH) D de 60 ng/mL se asociaría a un nivel de PCR de más de 4 mg/L (11). Es incierto si las elevaciones basales en la PCR están asociadas a un estado inflamatorio exagerado después de una hospitalización aguda. Otra posible explicación puede estar relacionada con el papel de la vitamina D en la promoción de la absorción intestinal de fósforo. Se ha demostrado que los niveles de fosfato están directamente asociados a la mortalidad (12).

Efectos en el sistema inmunitario

La vitamina D es un mediador activo de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo y desempeña un papel clave en el equilibrio entre los diferentes tipos de células T cooperadores, es decir, T_H1 y T_H2 . Se ha sugerido que las asociaciones a la función pulmonar y las enfermedades están mediadas a través de la modulación de la función de los macrófagos. La vitamina D también puede desempeñar un doble papel en ambos, potenciando y suprimiendo las respuestas mediadas por T_H2 (13, 14). Por ejemplo, en patologías como el asma, se ha planteado la hipótesis de que estos efectos contradictorios propuestos se explican por el momento y la cronicidad de la administración de vitamina D en relación con la sensibilización a alérgenos (15).

La mayoría de los estudios que evalúan 25 (OH) D en la infancia han encontrado que los niveles bajos se asocian a resultados adversos, aunque un pequeño estudio transversal encontró una asociación entre mayores concentraciones de 25 (OH) D y un mayor riesgo de asma a los 8 años (16) y una asociación en forma de U entre las concentraciones de 25 (OH) D de la sangre del cordón umbilical y la sensibilización a los aeroalérgenos en la infancia (17, 18). Las concentraciones más altas de 25 (OH) D durante el embarazo se asociaron a un mayor riesgo de asma en 178 díadas madre-hijo (19). Aunque son datos de poblaciones pequeñas, deben ser tenidos en cuenta a la hora de iniciar la suplementación de vitamina D.

Riesgo de caídas en población frágil

El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en el músculo humano (20, 21) y la activación de la vitamina D promueve la síntesis de proteínas *de novo*, preferentemente en las fibras musculares de contracción rápida tipo II (relevante en la prevención de caídas) (22). Aunque varios metaanálisis de ensayos clínicos de suplementación con vitamina D sugieren reducciones en las caídas (23, 24) y las fracturas (25, 26), estos resultados también varían según el tipo de diseño de los ensayos.

En un ensayo que incluyó 2256 mujeres mayores con alto riesgo de fractura de cadera y donde se administró un bolo anual de 500.000 UI de vitamina D *versus* placebo, las tasas de caída aumentaron (RR: 1,15; IC 95 %: 1,02-1,30) (27), con una media

lograda de concentración de 25 (OH) D de 48 ng/mL a 1 mes y de 36 ng/mL a los 3 meses posteriores a la dosis, momento en el cual se había producido la mayoría de las caídas adicionales.

Otro ensayo probó tres dosis mensuales de vitamina D entre 200 adultos mayores que vivían en la comunidad y todos habían sufrido caídas en el año anterior (28). De los 200 participantes, el 60,5 % (121 de 200) se cayó durante el período de tratamiento de 12 meses. Los dos grupos de dosis altas mensuales, 60.000 UI y 24.000 UI + 300 microgramos de calcifediol, respectivamente, no tuvieron ningún beneficio en la función de las extremidades inferiores, aunque sí presentaron porcentajes significativamente más altos de caídas (66,9 % y 66,1 %, respectivamente) en comparación con el grupo de 24.000 UI de vitamina D sin calcifediol (47,9 %). Los participantes de este último grupo (equivalente a 800 UI/d) también experimentaron una mejoría en la función de las extremidades inferiores, así como una menor cantidad de caídas. Se observó un patrón consistente por las concentraciones sanguíneas de 25 (OH) D logradas, una mayor mejora funcional y una menor cantidad de caídas en el rango inferior de repleción de 25 (OH) D de 10,6 a 30,3 ng/mL, aunque no se observó ningún beneficio funcional y, por el contrario, sí hubo un incremento en el número de caídas, entre 44,7 y 97,3 ng/mL. Ambos ensayos sugieren que los riesgos de caídas y fracturas pueden aumentar en los adultos mayores si las concentraciones de 25 (OH) D en suero alcanzan >44,8 ng/mL, un hallazgo que requiere mayor investigación.

Una explicación puede ser que existe un rango terapéutico para la vitamina D con respecto a la prevención de caídas entre las personas mayores que tuvieron una caída previa. De hecho, estos estudios apuntan al rango entre 20 a 30 ng/mL como óptimo. Otra explicación alternativa puede ser que las dosis altas en bolo de vitamina D no son ventajosas. Además, es posible que valores más altos de 25 (OH) D se asocien a una tendencia a caminar más, lo que genera mayor riesgo de tipo de tropiezos y caídas, cuando se comparan con quienes están en cama o muy sedentarios (28).

Conclusión

A la luz de la evidencia actual, resulta fundamental mantener los niveles de vitamina D dentro de rangos normales. En general, se acepta que los valores entre 30 y 40 ng/mL son suficientes para la mayor parte de la población adulta mayor (29, 30), en quienes la afectación por COVID-19 es más severa. Las dosis altas de vitamina D en esta población pudiesen resultar contraproducentes; el posible efecto en U con efectos negativos para dosis altas y bajas podría jugar en contra en momentos de crisis.

Es evidente que la población adulta mayor es más susceptible a tener niveles bajos de vitamina D. También es claro que mantener estos bajos valores se asocia a mayores tasas de mortalidad en infecciones respiratorias; sin embargo, a la luz de la evidencia actual, decir que tener niveles por encima de los valores recomendados es protector resulta ser temerario e incluso potencialmente perjudicial para este grupo poblacional, dado el riesgo incrementado de caídas y fracturas asociados a las dosis altas de suplementación. Por tanto, la recomendación actual sería mantener a la población adulta mayor con niveles de 25 (OH) D entre 30 y 40 ng/mL. Dada la situación de confinamiento y baja exposición solar actual, una dosis promedio diaria de 800 UI sería suficiente para lograr este objetivo, evitando desde luego las formas de dosificación altas y en bolos.

Conflicto de interés

El autor ha trabajado con conferencista para los siguientes laboratorios, que venden suplementos de vitamina D: Procaps, Farma, Sanofi y Lafrancol.

Fuente de financiación

El autor no recibió patrocinio para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
- Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? 2018;178(4):D13-D25. doi: 10.1530/EJE-18-0113
- Grant WB, Lahore H, Mc Donnell SL, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
- Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Burgette S, Gorham E, Grant W, et al. Meta-analysis of All-Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Am J Public Health*. 2014;104(8):e43-50. doi: 10.2105/AJPH.2014.302034
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Int Med*. 2008;168(15):1629-37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629
- Jia X, Aucutt LS, McNeill G. Nutritional status and subsequent all-cause mortality in men and women aged 75 years or over living in the community. *Br J Nutr*. 2007;98(3):593-9. doi: 10.1017/S0007114507725163
- Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley E, Looker A, Schleicher R, et al. Is there a Reverse J-shaped Association between 25-Hydroxyvitamin D and All-Cause Mortality. Results from the US Nationally Representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2013;98(7):3001-9. doi: 10.1210/jc.2013-1333
- Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer R, Feldman B, et al. Vitamin d levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2013;98(5):2160-7. doi: 10.1210/jc.2013-1185
- Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard A, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2012;97(8):2644-52. doi: 10.1210/jc.2012-1176

10. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons F, Pieber T, Camargo C, et al. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1461-9. doi: 10.1210/jc.2013-3481
11. Mellenthin L, Wallaschofski H, Grotevendt A, Völzke H, Nauck M, Hannemann A. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism.* 2014;63(8):1056-62. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.002
12. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;112(17):2627-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198
13. Litonjua A. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):202-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832832b36cd
14. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(2):80-90. doi: 10.1038/ncpendmet0716
15. Chishimba L, Thickett D, Stockley R, Wood A. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax.* 2010;65(5):456-62. doi: 10.1136/thx.2009.128793
16. Hansen S, Maslova E, Strom M, Linneberg A, Halldorsson T, Granström, et al. The long-term programming effect of maternal 25hydroxyvitamin D in pregnancy on allergic airway disease and lung function offspring after 20 to 25 years of follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):169-76. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1924
17. van Oeffelen A, Bekkers M, Smit H, Kerkhof M, Koppelman G, Haveman-Nies A, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(8):784-93. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01190.x
18. Rothers J, Wright al, Stern DA, Halonen M, Camargo C. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):1093-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.015
19. Gale C, Robinson SM, Harvey NC, Jiang J, Martyn C, Godfrey K, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(1):68-77. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602680
20. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):611-5. doi: 10.1093/ajcn/75.4.611
21. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin H, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):265-9. doi: 10.1359/jbmr.2004.19.2.265
22. Dawson H. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:313-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.018
23. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck A, Staehelin H, Orav E, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Internal Med.* 2009;169(6):551-61. doi: 10.1001/archinternmed.2008.600
24. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(18):2257-64. doi: 10.1001/jama.293.18.2257
25. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D and fracture prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(1):107-13. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.010
26. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier P, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 2006;78(5):257-70. doi: 10.1007/s00223-005-0009-8
27. Anders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson J, Kotowicz M, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-22. doi: 10.1001/jama.2010.594
28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer O, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148
29. Vázquez D, Cano C, Gómez A, González M, Guzmán R, Martínez J, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina.* 2017;39(2):140-57.
30. Yomayusa-González N, Low-Padilla E, Oliveros-Velásquez JD, Mendivelso-Duarte F, Gómez-Gómez O, Castilla-Gutiérrez A, et al. Recomendaciones para el uso racional de la prueba 25-hidroxi vitamina D Policy Brief. *Rev Colomb Nefrol.* 2019;6(2):179-92.

REPORTE DE CASOS

Penfigoide ampolloso asociado a vildagliptina

Bullous pemphigoid associated with vildagliptin

Campbell-Silva SE¹, de la Cruz-Esparza L², Vásquez-Arias F².

¹Médico internista, servicio de medicina interna, Clínica Mediláser, Florencia, Caquetá.

²Médico general, servicio de medicina interna, Clínica Mediláser, Florencia, Caquetá.

Autor de correspondencia: Santiago Emilio Campbell-Silva

Correo electrónico: santiago.campbell@gmail.com

Fecha de recepción: 10/09/2019

Fecha de aceptación: 11/03/2020

Resumen

La prevalencia de la diabetes *mellitus* tipo 2 continúa aumentando constantemente a causa de la creciente esperanza de vida de la población y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, medicamentos orales sin riesgo de hipoglucemia y de efecto neutro con respecto al peso, se convierten en una opción terapéutica para este grupo de personas mayores. No obstante, estos fármacos se han asociado a reacciones cutáneas graves, entre ellas el penfigoide ampolloso. Por tanto, debido a la morbilidad y mortalidad asociadas a esta afección, es necesaria la sensibilización de los profesionales de la salud para que conozcan este vínculo y estén atentos ante cualquier reacción adversa cutánea de estos medicamentos en las poblaciones de riesgo. Presentamos dos casos de penfigoide ampolloso asociados al uso de vildagliptina.

Palabras clave: diabetes *mellitus* tipo 2, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, penfigoide ampolloso.

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes mellitus continues to increase steadily as more people live longer, and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors, oral medications with no risk of hypoglycemia and neutral with respect to weight, become a therapeutic option for this group of elderly. However, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have been associated with severe skin reactions including bullous pemphigoid, and due to the morbidity and mortality associated with this condition, it is necessary to sensitize health professionals to know this link and be alert to any adverse skin reaction of these medications in at

risk populations. We present two cases of bullous pemphigoid associated with vildagliptin.

Keywords: Bullous pemphigoid; Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors; Diabetes mellitus, type 2.

Introducción

El penfigoide ampolloso (PA) es el tipo más común de las enfermedades ampollas autoinmunitarias subepidérmicas (1). Tradicionalmente se considera como una enfermedad de la población de edad avanzada. La edad media de presentación oscila entre los 66 y los 83 años en diferentes cohortes en todo el mundo (2, 3). La incidencia aumenta exponencialmente con la edad, de 190 a 312 casos por millón y por año en personas mayores de 70 años (3). Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha notado un aumento importante en la incidencia de 1,9 a 4,3 veces (3), aumento que debe generar mayor conciencia en el cuerpo médico por el alto riesgo de desarrollar PA secundario al uso de medicamentos, sobre todo en este grupo etario que tiene generalmente polifarmacia. El PA rara vez se encuentra en individuos menores de 50 años, y las tasas de incidencia informadas suelen ser inferiores a 0,5 casos por millón de habitantes en esta categoría de edad (3). En cuanto al sexo existe una preponderancia del femenino en la mayoría de los estudios, relación mujer-hombre entre 1,04 y 5,1 (3).

La diabetes *mellitus* es una patología frecuente en la población general y en particular en la población geriátrica, con un crecimiento constante en los últimos años debido a la mayor sobrevivencia. Las personas mayores tienen mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas farmacológicas (hipoglucemia) en comparación con los más jóvenes debido a los cambios fisiológicos asociados a la edad, al número alto de comorbilidades que suelen presentar y a la polifarmacia, ocasionando que la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos se altere notablemente. Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (iDPP-IV) son una buena elección para este grupo de pacientes debido a su administración oral, el bajo riesgo de hipoglucemia, el efecto neutro sobre el peso y tienen bajo índice de interacción con otras drogas teniendo en cuenta la existencia de la polifarmacia. Sin embargo, existe evidencia creciente

que los iDPP-IV están implicados en el desarrollo del PA (4, 5). Presentamos dos casos relacionados con el uso de estos medicamentos; hasta donde conocemos, en la bibliografía colombiana es el primer informe.

Presentación de los casos

Paciente masculino de 72 años (caso 1) y femenina de 83 años (caso 2), ambos con diagnósticos de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) de varios años de evolución. Para el control de la DM2, el paciente masculino utilizaba glimepirida y metformina; posteriormente le prescribieron vildagliptina más metformina en forma combinada y se mantuvo la administración de glimepirida. Durante 16 meses utilizó estos medicamentos antes de la aparición de las lesiones en piel. Por su parte, la paciente utilizaba insulina glargina y metformina y posteriormente, en forma combinada, vildagliptina más metformina durante 9 meses antes de la aparición de las lesiones. Ambos pacientes no tenían antecedentes ni datos sugestivos de procesos neoplásicos, infecciosos, autoinmunes ni de enfermedades neurológicas o neurodegenerativas. A excepción de unos eosinófilos periféricos de 530 células por microlitro (caso 2), los demás estudios solicitados no mostraron alteraciones: radiografía de tórax, ecografía abdominal, hemograma, proteína C-reactiva, AST, ALT, creatinina, serología VDRL, TSH, T3, T4,

alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario, CA-125, calcitonina, deshidrogenasa láctica y CA 19-9.

Los pacientes iniciaron lesiones cutáneas pruriginosas papulares, que posteriormente se convirtieron en ampollas tensas de diámetros variables, principalmente en el tronco y las extremidades. Cuando estas lesiones se rompían, dejaban erosiones húmedas (**Figuras 1 y 2**). Las imágenes del primer caso fueron tomadas por el mismo paciente al inicio de la enfermedad, quien rompía las ampollas para automedicarse con crema de ácido fusídico.

La primera biopsia de piel del caso 1 fue compatible, según el informe, con pitiriasis liquenoide crónica (microscopia: ligera acantosis de la epidermis y leve infiltrado linfocitario en la dermis superior con histiocitos y depósito de pigmento pardo). Por prescripción recibió diversos antibióticos orales, varios corticoides tópicos, tacrólimus y lubricación sin resultados satisfactorios y con recidivas frecuentes. Después de 1 año del proceso fue valorado por el dermatopatólogo, quien hizo el diagnóstico de penfigoide ampollosa, el cual comprobó mediante biopsia (microscopia: en la dermis se observa gran ampolla subepidérmica con un infiltrado predominantemente eosinófilo, que se organiza a lo largo de la membrana basal) y sugirió estudios de inmunofluorescencia, que no fueron practicados. Hubo una mejoría notoria con la administración de prednisona oral y azatioprina; actualmente no presenta le-

Figura 1. Caso 1. Aspecto de las lesiones una vez que las ampollas se han roto. La coloración amarillenta es por la crema utilizada por el paciente.



Figura 2. Caso 2. Se aprecian lesiones ampollosas en diferentes fases evolutivas hacia la mejoría.

siones activas. Teniendo en cuenta lo descrito en la literatura mundial, el caso se atribuyó a la vildagliptina.

Por el compromiso extenso, el segundo caso ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico de pénfigo. Recibió pulsos de metilprednisolona y posteriormente prednisona oral. Llegó a los servicios de medicina interna 12 días después, con disminución de las lesiones (**Figura 2**). Se planteó diagnóstico de penfigoide ampolloso asociado a vildagliptina. Dermatología por clínica planteó igual diagnóstico, que confirmó por biopsia (histopatología: ampollas subepidérmicas con numerosos infiltrados eosinófilos e inmunofluorescencia que reveló depósito lineal de inmunoglobulina G [IgG] en la unión dermoepidérmica). Dos meses después la paciente se encontraba asintomática.

Discusión

Las gliptinas fueron introducidas por primera vez en 2006 para tratar la DM2. Funcionan inhibiendo competitivamente la enzima DPP-IV, que normalmente descompone al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y al péptido insulínotropico dependiente de la glucosa o polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Al evitar la inactivación de GLP-1 y GIP, son capaces de aumentar la secreción de insulina y suprimir la liberación de glucagón por el páncreas (6). Comercialmente disponibles se encuentran diversos medicamentos tales como: vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, gemigliptina, anagliptina y teneligliptina.

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias se caracterizan por la presencia de ampollas y erosiones en piel, en mucosas o en ambas. Se clasifican de acuerdo con el nivel en el que ocurre la ampolla en intraepidérmicas o pénfigos y subepidérmicas o penfigoides. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunológicos. Estas son en-

fermedades graves, dada la pérdida de la barrera cutánea, lo que conlleva riesgos de infección sobreagregada, desequilibrio hidroelectrolítico, pérdida de proteínas y muerte (7).

Desde que las gliptinas salieron al mercado se han relacionado con varias reacciones cutáneas en humanos, entre las cuales se encuentra el síndrome de Steven-Johnson (5). Se ha demostrado que la enzima DPP-IV se expresa de manera ubicua en casi todos los sistemas orgánicos, incluidos la piel y los linfocitos T (5). Aunque se ha establecido una asociación entre los iDPP-IV y el penfigoide ampolloso, la etiología exacta no ha sido claramente definida (3).

El primer informe sobre la asociación entre el uso de los inhibidores de la DPP-IV (vildagliptina) y el PA data de 2011 (4). Los casos siguientes publicados en la literatura de penfigoide ampolloso asociado a gliptinas se describen tras varios meses del inicio del tratamiento con estos medicamentos, de ahí que sea difícil en ocasiones detectar o atribuir esta reacción adversa (3, 8). Esta información, sumada a los resultados de los estudios de vigilancia poscomercialización de las diferentes gliptinas, ha conducido a que dicha reacción adversa sea recogida en las fichas técnicas de las presentaciones solas o en combinación y se recomiende la interrupción del tratamiento con la gliptina ante la sospecha de presencia de penfigoide ampolloso.

Hasta la fecha, se ha informado más de 60 medicamentos que inducen PA, incluidos ciertos antibióticos, diuréticos, medicamentos antihipertensivos, antifactor de necrosis tumoral alfa y vacunas (8). Sin embargo, de todas las clases de fármacos, la evidencia sólida actual sugiere que el uso previo de iDPP-IV conlleva mayor riesgo de PA, y de ahí el rápido incremento de publicaciones sobre el PA asociado al iDPP-IV (8).

Esta alerta debe tenerse en cuenta puesto que, en Colombia, según la Administradora de los Recursos del Sistema Ge-

neral de Seguridad Social en Salud (ADRES), entre las 10 primeras prescripciones hechas a través del aplicativo MIPRES durante el año 2018 había dos iDPP-IV (**Figura 3**) (9).

La relevancia de estos casos no está en la presentación clínica como tal, ya que no difiere de lo publicado; sino en:

- Alertar sobre esta asociación, que no debe pasar desapercibida en la actividad médica dado el volumen de pacientes que cada vez más reciben este tipo de medicamentos.
- Los médicos no especialistas en piel siempre deben asesorarse por la especialidad respectiva ante cualquier lesión ampollosa, teniendo en cuenta que pueden equivocarse si se da pleno respaldo a la biopsia sin tener en cuenta la clínica, como sucedió con el paciente masculino. La dermatología es un campo demasiado amplio para ser abarcado por un solo experto; por eso han surgido subespecialidades como la cirugía dermatológica, la dermatología pediátrica, la oncología dermatológica y la dermatopatología.
- Hay que reconocer que la mayoría de las biopsias de piel son leídas por patólogos generales, que pueden incurrir en errores diagnósticos no intencionales y demorar así el tratamiento respectivo. Estos especialistas generalmente tienen información de las lesiones clínicas solo a través de

una muestra de 3 milímetros o de una elipse de piel, hecho que ocurrió con el paciente masculino.

- Lo anterior no implica que los pacientes que usan gliptinas para la DM2 deban suspender el tratamiento o no prescribirse más. Solo hay que tener en cuenta que la asociación gliptinas y PA existe, y aunque la frecuencia va en aumento, su presentación sigue siendo poco frecuente.

Nos queda el interrogante de si la medicación con iDPP-IV por sí sola es suficiente para inducir el PA o si se requieren de otros factores no identificados todavía.

Conclusión

En conclusión, los datos epidemiológicos publicados recientemente confirman que las gliptinas son un factor importante para el desarrollo del penfigoide ampolloso (PA) en pacientes geriátricos. La larga latencia del período entre el inicio del tratamiento con una gliptina y el inicio o diagnóstico del PA debe tenerse en cuenta para que no se convierta en un factor de omisión en el diagnóstico, y así prevenir la recurrencia y los desenlaces fatales, por el bien de los pacientes presentes y futuros.

Figura 3. Top 10 de los medicamentos prescritos y suministrados en 2018 en Colombia.



Referencias

1. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu Rev Pathol.* 2016; 11:175-97. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044313.
2. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res.* 2018;66(1):6-17. doi: 10.1007/s12026-017-8975-2.
3. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5:220. doi: 10.3389/fmed.2018.00220.
4. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas I. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(2):249-53. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04062.
5. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care.* 2011;34(8): e133. doi:10.2337/dc11-0804.
6. Agudelo-Zapata Y, Burgos-Cárdenas AJ, Díaz-Martínez AJ, Pinilla-Roa AE. Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa-IV: de la teoría a la práctica. *Rev Fac Med.* 2015;63(2):259-70. doi: 10.15446/revfacmed.v63n2.48820.
7. Velásquez MM. Enfermedades ampollas autoinmunitarias: pasado, presente y futuro. *Rev. Asoc Colomb Dermatol.* 2017;25(2):112-4.
8. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 2019; 10:1238. doi: 10.3389/fimmu.2019.01238.
9. Recursos que se convierten en salud. Descripción de las primeras descripciones realizadas a través de MIPRES 2018 [Internet]. Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES). Disponible en: <https://bit.ly/3qKADUw>.

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 CO-EUT-00038



REPORTE DE CASOS

Reporte de caso: diabetes *mellitus* tipo 1 inducida por pembrolizumab en un paciente con adenocarcinoma de pulmón

Case report: pembrolizumab-induced Type 1 diabetes mellitus in a patient with lung adenocarcinoma

Bedoya-Trujillo LN¹, Bedoya-Trujillo PN².

¹Hematología y Oncología - Clínica Vida de Medellín.

²Estudiante de pregrado del programa de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad del Tolima; pnabedoyatr@ut.edu.co.

Autor de correspondencia: Lady Nataly Bedoya Trujillo

Correo electrónico: mdnataly3821@gmail.com

Fecha de recepción: 13/09/2019

Fecha de aceptación: 14/03/2020

Resumen

Presentamos el caso de una paciente sin comorbilidades metabólicas con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón en manejo con pembrolizumab, quien, posterior al tercer ciclo de tratamiento, debuta con cetoacidosis diabética, requiere manejo para crisis hiperglucémica e insulina. Se realizó diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 y se reintrodujo el tratamiento de pembrolizumab a 200 mg cada tres semanas además del manejo con insulina. En la actualidad la paciente permanece con una respuesta parcial posterior a 1 año del diagnóstico y sigue en manejo con insulino terapia. En vista que en la actualidad no se cuenta con protocolos y guías de manejo para esta entidad, se realiza revisión del manejo y de la literatura debido a que solo se encuentran 6 casos reportados, siendo este el primer caso reportado en Colombia.

Palabras clave: neoplasias pulmonares, cetoacidosis diabética, diabetes *mellitus* tipo 1, insulina, anticuerpos monoclonales humanizados (anti-PD-1).

Abstract

We present a female patient without metabolic comorbidities, diagnosed with lung adenocarcinoma, in management with pembrolizumab after the third course of treatment, debuted with diabetic ketoacidosis, requiring management for hy-

perglycemic crisis and insulin needed. Diabetes mellitus type 1 is diagnosed, to get control of this metabolic complication infrequent in immunotherapy, it is decided to reintroduce pembrolizumab treatment at 200 mg every three weeks in addition to insulin management. At present the patient remains with a partial response after 1 year of diagnosis and continues to be managed with insulin therapy. Given that currently there are no protocols and management guidelines for this entity, a review of the management and the literature is carried out because only 6 reported cases are found, this being the first case reported in Colombia.

Keywords: Lung Neoplasms; Diabetic ketoacidosis; Diabetes mellitus type 1; Insulin; Humanized Monoclonal Antibodies (anti-PD-1).

Introducción

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina G4 isótopo kappa, con una alteración en la secuencia estabilizadora en la región del fragmento cristizable (Fc), frente a la muerte celular programada 1 (PD-1); es decir, bloquea el ligando inhibidor del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) en las células T (1) producido en las células del hámster chino mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante (1). En este grupo de medicamentos también se encuentra el nivolumab y al atezolizumab, los cuales están aprobados para múltiples neoplasias y que han cambiado los resultados en oncología, como la sobrevida de libre progresión (PFS) y mortalidad, en patologías como melanoma, cáncer de pulmón y linfomas, aumentando también la sobrevida en enfermedad metastásica (2). Adicionalmente, estos anticuerpos han sido asociados a enfermedades autoinmunitarias como la neumonitis, la hepatitis, la nefritis y las endocrinopatías (3).

La unión de PD-L1 y PD-1 evita que la célula T libere sus citocinas y destruya la célula con PD-L1 (4). Teniendo esto en cuenta, PD-1, como punto de control inhibitorio, se expresa sobre las células T, B, monocitos, tipo *Natural Killer's* (NK), dendríticas, macrófagos e islotes pancreáticos, siendo estos últimos una de las principales razones para el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 1 (5), pues las células T autorreactivas son los principales mediadores en la destrucción de las células beta pancreáticas (5).

Se ha reportado que los inhibidores de los puntos de control inmunológico, como pembrolizumab, pueden inducir efectos secundarios inmunomediados, incluida la diabetes *mellitus* tipo 1 en casos muy raros (0,1 % en ensayos clínicos) (6); otros autores reportan valores similares, como 0,2 % de los casos de los anticuerpos monoclonales como los anti-PD-1 (7). De acuerdo con la revisión de la literatura, actualmente existen 6 casos reportados en la literatura médica que aproximan el diagnóstico y el manejo (1). Es importante destacar que estos informes de casos se evaluaron teniendo en cuenta aspectos como la relevancia del título para la información reportada, la descripción adecuada del paciente (datos demográficos, anomalías de laboratorio y antecedentes médicos), y la descripción de la diabetes autoinmune/diabetes tipo 1 y su resultado (1). Por lo tanto, teniendo en cuenta estos aspectos, es posible realizar una posterior comparación entre estos informes y el caso presentado en el presente artículo.

Presentación del caso

Paciente femenina de 54 años, no fumadora, sin comorbilidades, quien en septiembre de 2017 desarrolló disnea progresiva, pérdida de peso, diaforesis y dolor en el hombro derecho. Se realizó tomografía computarizada de tórax (TC) donde se evidenció derrame pleural derecho y masa de 76 por 36 mm en el lóbulo superior ipsilateral y engrosamiento pleural de 35 mm. Se realizó toracostomía cerrada, decorticación y pleurodesis con talco y se procedió a tomar muestras para estudio histopatológico que confirmaron cáncer de pulmón, tipo adenocarcinoma mal diferenciado, de patrón sólido con multicitokeratina AE1/AE3, factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1) focal positivo, factor de crecimiento epidérmico (EGFR) negativo, cinasa de linfoma anaplásico (ALK) negativo y PDL1 mayor al 50 %. La estadificación evidenció compromiso metastásico pleural y óseo a nivel de la cabeza del húmero derecho y en múltiples arcos costales. La imagen de resonancia magnética cerebral con gadolinio (IRM) fue negativa y la TC de abdomen y pelvis fue normal, debido a que no se encontraron lesiones metastásicas en el sistema nervioso central.

Al examen clínico se encontró una funcionalidad por índice de Karnofsky (IK) del 70 %, requerimiento permanente de oxígeno, disnea de mínimos esfuerzos y dolor 10/10 en el hombro derecho, el peso se encontraba dentro del rango nor-

mal con un valor de IMC de 24,5. Se inició manejo paliativo con radioterapia antiálgica en dosis de 2000 centigray (cGy) en el hombro derecho y pembrolizumab cada 21 días. Después del tercer ciclo de inmunoterapia, la respuesta parcial en la tomografía de tórax fue reportada como engrosamiento pleural, atelectasias subsegmentarias en la base pulmonar derecha, algunas adenomegalias mediastinales perivasculares y paratraqueales y desaparición completa de la lesión del lóbulo superior derecho. Los paraclínicos evidenciaron hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina libre (T4), hemograma, función hepática, renal y glucosa normales. Clínicamente estable, sin requerimiento de oxígeno, sin disnea, auscultación pulmonar normal y un IK del 100 % posterior al tercer ciclo, siendo cada ciclo de 21 días.

La paciente reinició sus actividades laborales al encontrarse completamente asintomática, sin embargo, previo al inicio del ciclo 4 de pembrolizumab, consultó por poliuria, polidipsia, polifagia, desorientación y deshidratación. Se encontró glucemia de 309 mg/dL (**Tabla 1**), gases arteriales con acidosis metabólica moderada, con una brecha aniónica mayor de 12, cetonuria y cetonemia positivas, el hemograma y electrolitos fueron normales, la creatinina en 1,4 mg/dL, valor normal (VN) de 0,5-1,0 mg/dL. Con estos resultados se diagnosticó cetoacidosis diabética y se inició hidratación e insulina endovenosa hasta alcanzar la normalización de los niveles de glucosa y estabilización clínica.

Tabla 1. Laboratorios

Prueba	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4
TSH	2,6	1,24	2,24	
Glucosa	102 mg/dL	100 mg/dL	309 mg/dL	128 mg/dL

Luego de 12 horas de manejo se ordenaron análogos de insulina como Lantus (glargina) y Apidra (glulisina), con dosis de 0,3 µg/kg por día y posterior ajuste según glucometrías y evaluación de endocrinología, con un ajuste de la dosis según requerimiento, con lo que se logró el alta de la paciente con esquema basal/bolo. Se tomó péptido C: 0,12 ng/mL VN (1,1-4,4 ng/mL); insulina libre: 2,38 (2,9-19); e insulina total: 0,26 (6,0-27) por lo que se consideró una diabetes *mellitus* tipo 1. Una vez estabilizados los niveles de glucosa, se reinició tratamiento con pembrolizumab al siguiente ciclo, sin nuevas complicaciones. Actualmente ha completado 1 año de diagnóstico de cáncer de pulmón, y aún permanece con respuesta oncológica parcial según los criterios de respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1 al manejo con inmunoterapia y con su diabetes *mellitus* controlada.

Discusión y revisión de la literatura

Hoy día el manejo del cáncer está viviendo una revolución gracias a los resultados obtenidos con la inmunoterapia. El propósito de la inmunoterapia es iniciar o reiniciar y ampliar la inmunidad contra las células tumorales. En algunos tumores existe una desregulación del sistema inmunitario que causa alteración de la proliferación de las células T, disminución de la producción de citocinas y contribución a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T a los tumores, lo que explicaría la evasión del sistema inmunitario de los tumores y permitiendo su crecimiento neoplásico a pesar de tener una inmunidad aparentemente intacta (8). En términos generales, el PD-1 actúa como coinhibidor del receptor expresado sobre las células T activadas y oculta el tumor a los linfocitos T, lo que permite el desarrollo tumoral (9). El pembrolizumab bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, lo que potencia la respuesta de las células T y activa la respuesta inmunitaria de manera específica mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresa en las células presentadoras de antígenos y que se puede expresar en tumores u otras células del microambiente tumoral (10).

Las toxicidades y los eventos adversos con inmunoterapia están relacionados con el incremento de las citocinas inflamatorias. Las más comunes son las dermatológicas tales como erupciones eritematosas maculopapulares o prurito (47 %-68 %) que se evidencian en las primeras semanas (11), diarrea (30 %-35 %), enterocolitis (5 %), perforación intestinal (menos del 1 %), obstrucción intestinal, hepatotoxicidad (2 %-9 %) y endocrinopatías evidenciadas después de la tercera dosis, como hipofisitis (1,5 % [0 %-17 %]), tiroiditis autoinmunitaria, epiescleritis, uveítis y otras menos comunes, como pancreatitis (1,5 %), neumonitis, diabetes tipo 1 (0,2 %), entre otras (12).

La diabetes tipo 1 asociada a pembrolizumab está relacionada con la incapacidad de este medicamento para distinguir entre células normales y cancerígenas. Se cree que el mecanismo de acción es la producción de anticuerpos que destruyen las células de los islotes pancreáticos que son responsables de la regulación y la producción de la insulina (13). En modelos murinos y en los hallazgos histológicos de ratones que desarrollaron diabetes tipo 1 se encontró destrucción de las células en los islotes de Langerhans y también un nivel incrementado de expresión de PD-L1 en los islotes celulares (14). Esto muestra que el fármaco actúa directamente en los islotes pancreáticos beta y ayuda a la destrucción de la producción de insulina. La destrucción de los islotes beta produce una liberación de proteínas intracelulares, tales como la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD) (15). Esta es una enzima que se encuentra en los islotes pancreáticos beta y desempeña un papel en la descarboxilación del glutamato a ácido gamma-aminobutírico (GABA) (16). Cuando esta proteína intracelular se libera, se activa el sis-

tema inmunitario y forma anticuerpos anti-GAD, simulando un fenómeno patológico similar al evidenciado en la diabetes *melilitus* tipo 1, que lleva a estos pacientes a presentar cetoacidosis diabética (17). En cuanto al manejo con esteroides que son utilizados en otras complicaciones de la inmunoterapia no se ha evidenciado ningún beneficio en la aparición de diabetes tipo 1 por lo cual no se recomiendan (4). Se requieren más investigaciones acerca de la fisiopatología y de los posibles marcadores para prevenir y evitar esta complicación.

Los 6 casos reportados en la literatura, los cuales se presentan en comparación con el caso presentado en la **Tabla 2**, se caracterizaron porque no hubo predilección por sexo (tres hombres y tres mujeres afectados) ni con la edad de presentación (promedio de 58 años). Adicionalmente, la mayoría de los pacientes afectados tenía un diagnóstico inicial de melanoma a pesar de que no existe información suficiente para establecer una relación de significancia en cuanto al diagnóstico y las posteriores afectaciones. De manera similar al caso presentado en este informe, la mayoría de los casos se presentaron con cetoacidosis diabética (CAD) (4/6 casos), de los cuales todos se manejaron por fluidos intravenosos e insulina como la práctica estándar. Además, es crucial aclarar que, en estos casos, a excepción del paciente 4, tampoco se utilizaron esteroides para tratar la mayoría de las toxicidades inmunitarias causadas por pembrolizumab. Sin embargo, hay que resaltar que se interrumpió el tratamiento con prednisona del paciente 4 luego de 25 días de no observar alguna mejoría en el control glucémico. En contraste con el caso presentado frente a estos 6 casos de la literatura, 4/6 pacientes fueron sometidos previamente a ipilimumab antes de cambiar al tratamiento con pembrolizumab, debido a falta de respuesta o intolerancia.

De acuerdo con la revisión de la literatura de los pacientes que han presentado este caso similar al nuestro, es posible señalar que este representa el primer caso en Colombia. A manera de comparación, en aquellos pacientes que fueron tratados con ipilimumab, se intensificó la toxicidad inmunitaria de pembrolizumab y podría haber sido en estos casos un factor agravante en la precipitación de la diabetes autoinmune (1). Otro punto para tomar en consideración en la presentación de CAD, en la mayoría de los casos 5/7 pacientes, lo cual puede ser un indicativo de que la patofisiología de esta toxicidad inmunitaria tiende a ser aguda. Esta condición también puede alertar al médico sobre este efecto adverso. Lo anterior, se presenta como la oportunidad de ser manejado a manera de protocolo el tratar con los pacientes la posibilidad de aparición de estos afectos, sea CAD o DM, pues se deben discutir como punto clave antes de iniciar la inmunoterapia. Por lo tanto, en esto radica la importancia de llevar a cabo estudios futuros en relación con la predisposición de factores de riesgo asociados con pembrolizumab.

Tabla 2. Datos demográficos de los pacientes, neoplasias malignas asociadas, presentación clínica y resultado.

*Casos reportados	Paciente	Edad/sexo	Diagnóstico	Otras inmunoterapias	Quimioterapia	Presentación	Número de dosis	Anticuerpo	Resultado
Humayun & Poole (18)	1	55/M	Melanoma	Ipilimumab	Dacarbazina	CAD	9 ciclos	Negativo	Con insulina
Gaudy et al. (4)	2	44/F	Melanoma	Ipilimumab	No se indica	CAD	2 ciclos	Negativo	Con insulina
Hughes et al. (19)	3	64/F	Melanoma	N/A	N/A	CAD	No se indica	Negativo	No conocido
Chae et al. (8)	4	76/M	NSCLC	N/A	Carboplatino y paclitaxel	DM	2 ciclos	Anti-GAD positivo	Con insulina
Hansen et al. (10)	5	58/M	Melanoma	Ipilimumab	N/A	DM	17 ciclos	Anti-GAD positivo	Con insulina
Martin-Liberal et al. (20)	6	54/F	Melanoma	Ipilimumab	N/A	CAD	3 ciclos	Anti-GAD positivo	Con insulina
Nuestro caso	7	54/F	NSLC	N/A	N/A	CAD/DM	4 ciclos	Anti-GAD positivo	Con insulina

F: femenino; M: masculino; N/A: no aplica.

*Los datos de los primeros 6 casos que se presentan en esta tabla fueron tomados de Cheema et al. World J Oncol. 2018;9(1):1-4.

Conclusión

Debido a que la diabetes tipo 1 asociada al tratamiento con pembrolizumab es una complicación infrecuente, es necesario establecer protocolos de manejo y posibles marcadores que pronostiquen cuáles pacientes puedan desarrollar estas complicaciones. Esto con el fin de discutir previamente con los pacientes los posibles efectos adversos que pueda presentarse. Además, con el advenimiento de nuevas indica-

ciones de la inmunoterapia, se incrementará la presentación de estas entidades y, por lo tanto, es fundamental aprender a reconocerlas dada la mortalidad y la morbilidad asociadas. De igual forma, el estándar del manejo y la monitorización en esta condición no están establecidos, por lo que se reitera en la importancia de formular recomendaciones para la monitorización, el seguimiento y el manejo de estas complicaciones poco frecuentes.

Referencias

- Cheema A, Makadia B, Karwadia T, Bajwa R, Hossain M. Autoimmune diabetes associated with pembrolizumab: A review of published case report. World J Oncol. 2018;9(1):1-4. doi: 10.14740/wjon1085w
- Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports. PLoS One. 2016;11(7):e0160221. doi: 10.1371/journal.pone.0160221
- Faghfuri E, Faramarzi MA, Nikfar S, Abdollahi M. Nivolumab and pembrolizumab as immune-modulating monoclonal antibodies targeting the PD-1 receptor to treat melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2015;15(9):981-93. doi: 10.1586/14737140.2015.1074862
- Smith-Cohn, M. A., Gill, D., Voorhies, B. N., Agarwal, N., & Garrido-Laguna, I. (2017). Case report: pembrolizumab-induced Type 1 diabetes in a patient with metastatic cholangiocarcinoma. Immunotherapy, 9(10), 797-804.
- Gaudy C, Clevy C, Monestier S, Dubois N, Preau Y, Mallet S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(11):e182-3. doi: 10.2337/dc15-1331
- Maamari, J., Yeung, S. C. J., & Chaftari, P. S. (2019). Diabetic ketoacidosis induced by a single dose of pembrolizumab. The American journal of emergency medicine, 37(2), 376-e1.
- Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice. J Exp Med. 2003;198(1):63-9. doi: 10.1084/jem.20022125
- Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. Cancer Immunol Immunother. 2017;66(1):25-32. doi: 10.1007/s00262-016-1913-7

9. Aleksova J, Lau P, Soldatos G, McArthur G. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016217454. doi: 10.1135/bcr-2016-217454
10. Hansen E, Sahasrabudhe D, Sievert L. A case report of insulin-dependent diabetes as immune-related toxicity of pembrolizumab: presentation, management and outcome. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(6):765-7. doi: 10.1007/s00262-016-1835-4
11. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Alcántara S, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA.* 2015;151(11):1206-12. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1916
12. Baxi S, Yang A, Gennarelli R, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360:k793. doi: 10.1136/bmj.k793
13. Shamy T, Aguasvivas M, Serhan M, Fojas M. Diabetic Ketoacidosis Triggered by Pembrolizumab in a Patient with Bladder Cancer. *Diabetes.* 2018;67(Supplement 1). doi: 10.2337/db18-219-LB
14. Manrique C, Silva D. Pancreatic beta cells apoptosis in type 1 diabetes. *Rev Fac Med.* 2006;54(3):181-90.
15. Alarcon-Casas L, Vargas R, Batacchi Z, Hirsch I. Progression to insulin dependence post-treatment with immune checkpoint inhibitors in pre-existing type 2 diabetes. *AACE Clin Case Rep.* 2017;3(2):e153-7.
16. Wang P, Chen Y, Song S, Wang t, Ji W, Li S, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:730. doi: 10.3389/fphar.2017.00730
17. Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, Knudson P, Wong S. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Rep Oncol.* 2017;10(3):897-909. doi: 10.1159/000480634.
18. Humayun MA, Poole R. A case of multiple immune toxicities from Ipilimumab and pembrolizumab treatment. *Hormones.* 2016;15(2):303-6.
19. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care.* 2015;38(4):e55-e57. doi: 10.2337/dc14-2349
20. Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, Peggs KS, Quezada SA, Larkin J. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2015;64(6):765-7.

Que la diabetes no marque la vida de su paciente

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

Programa Educativo para paciente con diabetes de BD Colombia



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

Referencias:

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

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

COL-DC-C0002-02-2020

BD Ultra-Fine® Nano EasyFlow™ Technology

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



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



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



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



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



CASE REPORT

Epilepsy-mimicking pancreatic insulinoma

Insulinoma de páncreas que imita epilepsia

Martínez-Montalvo CM¹, Muñoz-Delgado DY², Rodríguez-Bolaños JH³, Medina-Quintana JC⁴, Tobón-Arango JM⁵, Castiblanco-Cabezas GP⁶, Conrado-Jiménez H⁷, Siado SA⁸.

¹Internal Medicine Medical Residency, Rosario University, Bogotá, Colombia.

²General Physician, South Colombian University, Neiva, Huila, Colombia.

³General Physician, South Colombian University, Neiva, Huila, Colombia.

⁴General Physician, Libre University, Cali, Valle Del Cauca, Colombia.

⁵General Physician, Pontificia Bolivariana University, Medellín, Antioquia, Colombia.

⁶General Physician, Latin American School of Medicine, Havana, Cuba.

⁷General Surgeon, Epidemiologist, South Colombian University, Neiva, Huila, Colombia.

⁸General Surgeon, Medilaser Clinic, Neiva, Huila, Colombia.

Corresponding author: Carlos Mauricio Martínez Montalvo
carlitos220792@gmail.com

Received: November 5, 2019.

Accepted: November 17, 2020.

Abstract

An insulinoma is a rare secretory endocrine neoplasm that causes a hypoglycemic hyperinsulinemic state derived from the absence of endocrine regulation of insulin secretion. Its worldwide incidence is 1 to 5 cases per million individuals every year. Neuroglycopenic and sympathetic adrenal symptoms are the most common clinical manifestations. Also, diagnosis is established by Whipple's triad, together with the finding of inappropriately high levels of insulin, C peptide, proinsulin, and beta-hydroxybutyrate. Surgical resection is the first line of management choices, given its benign features and high recovery rates. The aim of this report is to present the case of male patient with a history of misdiagnosed epilepsy refractory to anticonvulsant management, who presented with an episode of severe hypoglycemia and was subsequently diagnosed with insulinoma that improved with surgical management.

Keywords: Hyperinsulinism; Hypoglycemia; Insulinoma.

Resumen

El insulinoma es una neoplasia endocrina funcional rara, que provoca un estado hiperinsulínico hipoglucémico derivado de la ausencia de regulación endocrina de la secreción de insulina. Su incidencia es de 1 a 5 caso por millón de personas al año a nivel mundial. Es la sintomatología más comúnmente manifestada por síntomas neuroglucopénicos y simpaticoadrenales. El diagnóstico se establece por la tríada de Whipple, los niveles elevados de insulina, el péptido C, la proinsulina y los niveles disminuidos de betahidroxibutirato, además de descartar el uso de sulfonilureas. El manejo de elección es la resección quirúrgica, dado su alto nivel de benignidad y curación total. Se presenta el caso de un hombre en manejo anticonvulsivante por epilepsia con refractariedad de síntomas, quien debutó con cuadro de hipoglucemia grave necesaria para el diagnóstico de insulinoma, con manejo quirúrgico y resolución del cuadro de base.

Palabras clave: hiperinsulinismo, hipoglucemia, insulinoma.

Introduction

Insulinomas are neuroendocrine tumors that cause a hyperinsulinemic hypoglycemic state due to deregulated insulin production by the pancreatic beta cells. Normal insulin blood levels range between 3.5 and 5.5 mmol/L (1, 2). Insulinomas are rare, with an incidence of 1 to 3 cases in 1 million inhabitants per year, and they are most common in the 5th decade of life, with a ratio of 3:2 female predilection (2-4). They are the most common secretory pancreatic tumors, corresponding to 25% of its kind and accounting for 1 to 2% of all pancreatic neoplasms. Furthermore, 90% of insulinomas are considered benign, 90% are solitary, and more than 90% have an intrapancreatic location; 90% are less than 2 centimeters in diameter and the most common extrapancreatic location is the duodenal wall (5).

Clinical manifestations are divided into two categories: autonomic symptoms due to sympathetic stimulation, such as palpitations, tachycardia, tremor, and anxiety, as well as symp-

toms due to cholinergic stimulation such as diaphoresis, increased appetite, salivation, and nausea; and neuroglycopenic symptoms such as altered mental status, confusion, dysarthria, seizures, focal neurologic signs, and coma. Diagnosis is based on the presence of Whipple's triad (hypoglycemia, manifestations of the symptoms mentioned above, and symptom resolution with glucose administration), and laboratory tests. Also, insulinoma-related hypoglycemia may occur after meals (5-7). The expected laboratory findings include serum insulin levels $>3 \mu\text{U/mL}$, which is an inappropriate elevation in the context of hypoglycemia, along with other markers that indicate an increase of endogenous insulin secretion, such as C-peptide levels $>0.6 \text{ ng/mL}$, proinsulin levels $>5.0 \text{ pmol/L}$ and beta-hydroxybutyrate $<2.7 \text{ mmol/L}$ when fasting glucose is $<55 \text{ mg/dL}$.

We present the case of a 39-year-old male with a history of epilepsy treated with antiepileptic drugs, whose final diagnosis was an insulinoma, which resolved after tumor resection.

Case report

A 39-year-old male from a rural area in southern Colombia with a prior history of mild cognitive impairment seen in a private clinic. He had experienced tonic-clonic seizures and loss of consciousness for four years and was, therefore, assessed in the neurology department with a diagnosis of epilepsy. He was later prescribed levetiracetam 1000 mg every 24 hours, with no significant improvement. Upon further questioning on a follow-up visit, the patient mentioned that his symptoms improved with the consumption of a refined form of sugarcane known as "panela" which he carried with him at all times, but no further work-up was performed in the outpatient setting.

The patient was admitted to the hospital due to an episode of altered mental status and generalized tonic-clonic seizures that lasted 3 minutes approximately, and was found to have a fingerstick glucose of 25 mg/dL . Despite the administration of benzodiazepines and 10% dextrose boluses, the patient could not recover consciousness and developed respiratory depression requiring intubation and Intensive Care Unit (ICU) admission. Later, the patient showed some improvement with an infusion of 50% dextrose at a rate of 7 to 10 grams per hour.

Laboratory results showed central glucose of 25 mg/dL , hyperinsulinemia with a value of $130.3 \mu\text{UI/L}$ ($2.6\text{-}25 \mu\text{UI/L}$), increased C-peptide 8.4 ng/mL ($1.1\text{-}4.4 \text{ ng/mL}$), pro-insulin of 9.4 pmol/L ($\leq 18.8 \text{ pmol/L}$) and levels of anti-insulin antibodies -0.10 (<-0.95) interpreted as negative as was also the case with serum levels of sulfonylureas such as glyburide, glimepiride, glipizide, and tolbutamide.

Abdominal Magnetic Resonance Imaging (MRI) revealed a focal hypo-intense mass lesion measuring $27 \times 24 \text{ mm}$ in the tail of the pancreas, with late-phase peripheral contrast enhancement.

While in the ICU, the patient developed ventilator-associated pneumonia and catheter-related bacteremia due to *Staphylococcus haemolyticus*, that was successfully treated with antibiotics. Surgical resection of the tumor was proposed following the hepatobiliary surgery consult. The patient received a pneumococcal vaccine due to the possibility of an eventual splenectomy depending on the extension of the pancreatic tumor.

After 12 days of hospital stay, the patient was taken to the operating room. A subcostal incision (Chevron approach) was done, and surgical resection of the mass was performed without any complications. The surgery report included resection of a $3 \times 3 \text{ cm}$ tumor located in the neck of the pancreas with extension to the splenic vessels. The studied areas and the retroperitoneum were clear of lymphadenopathy. The patient was discharged three days later with no symptoms or complaints. On follow-up, the patient has remained symptom-free. Histopathologic examination of the surgical block revealed a grade 1 (WHO classification) well-differentiated pancreatic endocrine tumor, with peri-pancreatic adipose tissue infiltration, lymph vascular invasion, and local lymph node involvement. Margins were clear of neoplastic cells (Figures 1 and 2).

Discussion

An insulinoma is a rare condition in which there is abnormal insulin production by pancreatic beta cells. It has a low incidence ranging from 1 to 5 per million people (3), and low metastatic involvement reported at less than 10% (8). The first descriptions were made in 1927, consisting of severe hypoglycemia episodes in patients with surgical findings of a fatal tumor of pancreatic islet cells (9). Clinical manifestation occur in 73% of people in a fasting state, with a full spectrum of neuroglycopenic-type symptoms, which may or may not be preceded by adrenal (autonomic) sympathetic symptoms. The initial diagnostic approach could be challenging because insulinomas can also mimic episodes of confusion, epilepsy, and nightmares, all the way to neuropsychiatric disorders (10-12). The average duration of symptoms before diagnosis is less than 1.5 years. However, there are reports of patients who remain asymptomatic for decades. It has also been found that up to 20% of patients have been initially diagnosed with a neurological or psychiatric disorder (13). Increased glucose uptake by muscle, liver, and adipose tissue in addition to an inhibition of the gluconeogenesis and glycogenolysis pathways play an important role in the deranged pathophysiological state of hyperinsulinism, leading to altered brain function as a result of a drop in the primary substrate, with the possibility of cellular damage due to increased lactate in alternative pathways (1).

Similar to what happened in this case, the initial diagnosis is wrong in many patients because of the neuroglycopenic

Figure 1. A. HE 4X Normal pancreatic parenchyma observed in the right half, with a neoplastic lesion observed in its well-defined left part, consisting of well differentiated nests of cells. B. HE 10X Solid nests of polygonal cells with salt-and-pepper chromatin nuclei. C. HE 40 X. Polygonal cells with salt-and-pepper-nuclei. D. Lymph node metastasis.

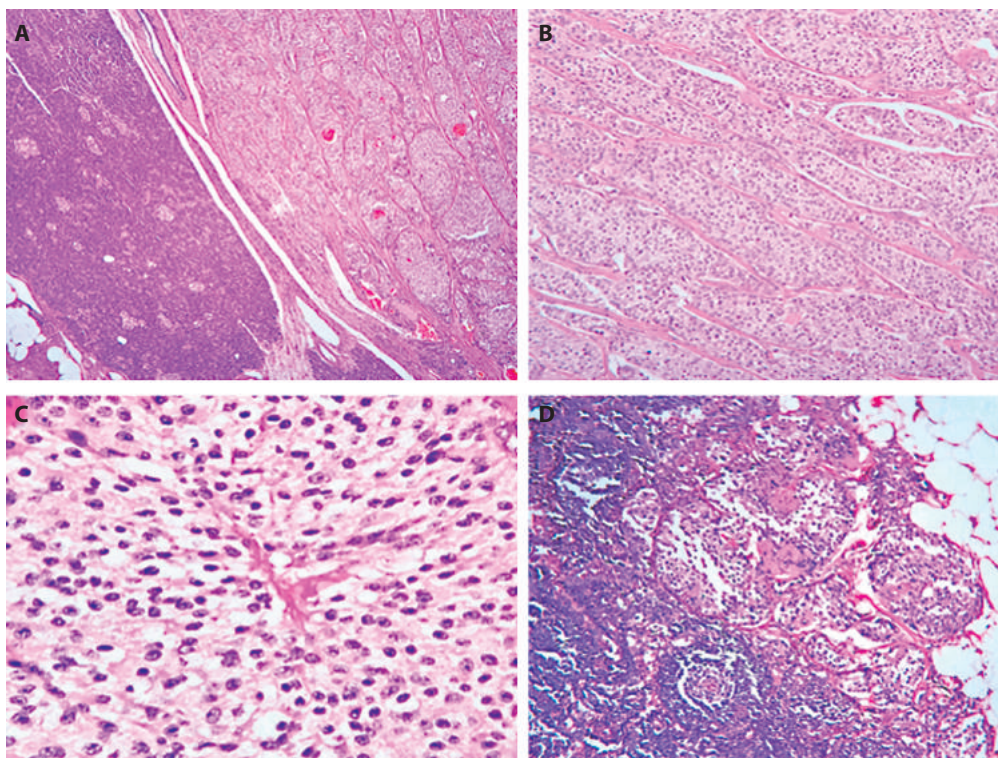
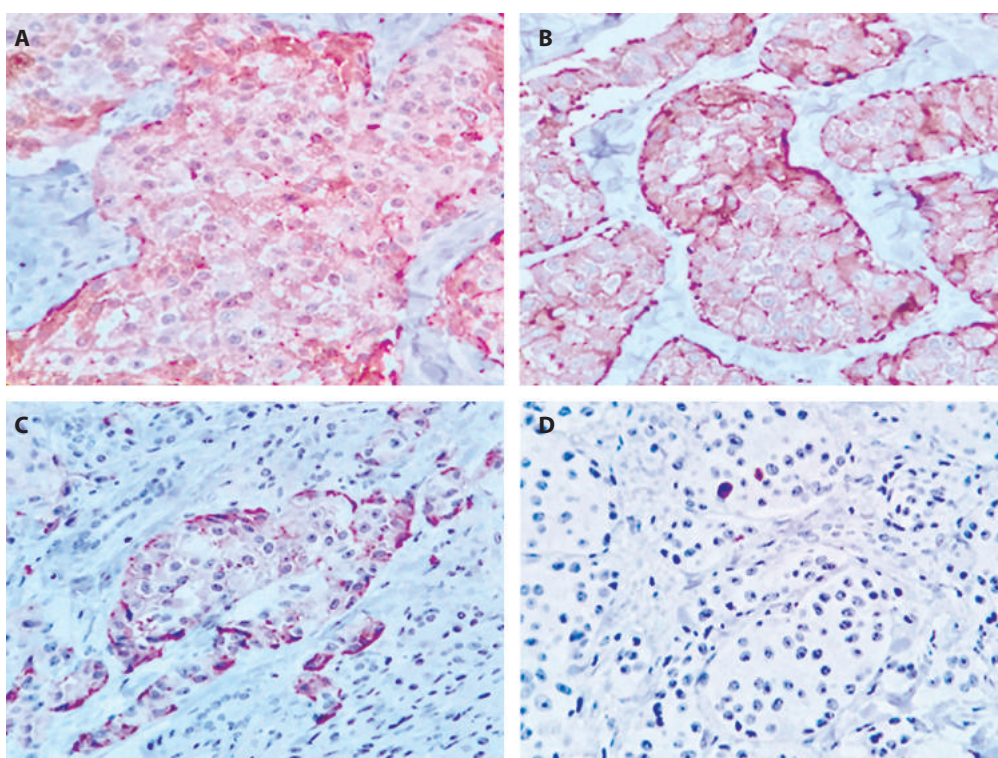


Figure 2. A. Chromogranin positive, B. Synaptophysin positive, C. Positive insulin marker, D. Low proliferation Ki- 67 marker.



symptoms with neurological and psychiatric manifestations, mistaken for epilepsy because of the similar symptomatology. This results in delayed insulinoma diagnosis, with delayed initiation of adequate management (14). This is compounded by the fact that symptoms lack specificity and could be overlooked if glucose levels are not documented, and those levels may even be normal given pulsatile insulin secretion (15). Clinically, ignorance of hypoglycemia is common in patients with insulinomas due to adaptations to a chronic hypoglycemic state that involves increased glucose transport efficiency across the blood-brain barrier. Neuroglycopenic symptoms are the result of inadequate glucose use by brain tissues and can be exceptionally vague and go unnoticed. However, if not addressed on time, mild symptoms can progress due to the most severe neuroglycopenia findings, and a potentially curable disease may result in severe neurological injuries, including coma and death (16).

Insulinoma diagnosis is based on Whipple's triad and the presence of elevated serum concentrations of insulin, C-peptide, and proinsulin, and decreased levels of beta-hydroxybutyrate (17) once the use of sulfonylureas has been ruled out. As for imaging diagnosis, locating the tumor is challenging due to its small size (18). For that reason, multiple imaging modalities may be necessary, computed tomography (CT), MRI, ultrasonography, and positron emission tomography being very useful. However, CT is the most widely used modality because of its availability and high sensitivity. In this study of a patient with a 4-year clinical course mistakenly diagnosed as having epilepsy, antiepileptic medications were given during a prolonged period without improvement. Diagnosis was

subsequently made when the patient presented with severe hypoglycemia. Therefore, a delay in diagnosis may result in unnecessary treatment for epilepsy or other psychiatric disorders. Also, medical staff must be aware of the importance of assessing the metabolic causes of seizure disorders. Finally, the majority of these tumors are benign and surgical resection is curative with low recurrence rates (19), as was the case with our patient in whom the tumor was resected without any complications, with symptom resolution to this date.

Conclusion

Insulinomas are rare, mostly benign tumors. A high index of suspicion is necessary, considering that diagnosis may be delayed due to confounding neuropsychiatric findings such as epilepsy. We showed the case of a male patient diagnosed with epilepsy and treated with antiepileptic medications for an underlying neuroendocrine tumor which was ultimately surgically resected, leading to a favorable outcome.

Conflict of interest

No external funding was received for this article.

Ethical considerations and informed consent

The patient agreed to the use of his data for writing this report by signing an informed consent form, provided his anonymity was protected at all times.

References

- Nessa A, Rahman SA, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia – The Molecular Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7(29). doi: 10.3389/fendo.2016.00029
- Matej A, Bujwid H, Wronski J. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones (Athens)*. 2016;15(4):489-99. doi: 10.14310/horm.2002.1706
- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(7):711-9. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62083-7
- Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):R147-57. doi: 10.1530/EJE-13-1012
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829-37. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829
- Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):R37-r47. doi: 10.1530/EJE-16-1062
- Rostambeigi N, Thompson GB. What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):512-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03527.x
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71. doi: 10.1159/000443171
- Harris S. Hyperinsulinism, a definite disease entity: etiology, pathology, symptoms, diagnosis, prognosis, and treatment of spontaneous insulinogenic hypoglycemia (hyperinsulinism). *JAMA*. 1933;101(25):1958-65. doi:10.1001/jama.1933.02740500038010
- Beisang D, Forlenza GP, Luquette M, Sarafoglou K. Sporadic Insulinoma Presenting as Early Morning Night Terrors. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20162007. doi: 10.1542/peds.2016-2007
- Chirinos-Revilla JL, Fernandez-Sivinchá JG. [Insulinoma found in a patient with apparent mental disorder: a case report]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(1):82-4.
- Wexler DJ, Macias-Konstantopoulos W, Forcione DG, Xiong L, Cauley CE, Pierce KJ. Case 23-2018: A 36-Year-Old Man with Episodes of Confusion and Hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2018;379(4):376-85. doi: 10.1056/NEJMcpc1802828
- Murakami T, Yamashita T, Yabe D, Masui T, Teramoto Y, Minamiguchi S, et al. Insulinoma with a History of Epilepsy: Still a Possible Misleading Factor in the Early Diagnosis of Insulinoma. *Intern Med*. 2017;56(23):3199-204. doi: 10.2169/internalmedicine.8932-17
- Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med*. 1999;106(3):307-10. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00021-2
- Correia P, Panchani R, Ranjan R, Agrawal C. Insulinoma presenting as a refractory seizure disorder. *F1000Res*. 2012;1:15. doi: 10.12688/f1000research.1-15.v1

16. Tesfaye N, Seaquist E. Neuroendocrine response to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:12-28. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05820.x
17. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer.* 2013;32(6):312-24. doi: 10.5732/cjc.012.10295
18. Miron I, Diaconescu S, Aprodu G, Ioniuc I, Radu M, Miron L. Diagnostic difficulties in a pediatric insulinoma: a case report. *Medicine.* 2016;95(11):e3045. doi: 10.1097/MD.0000000000003045
19. Pinzón-Tovar A, Yucumá-Gutiérrez S. Hiperinsulinismo endógeno diagnosticado como epilepsia. *Rev Col Endocrinol Diab Metab.* 2016;3(1):51-55.

**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

Biosett®
Teriparatida

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

Referencia

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

TRATAMIENTO COMPLETO

Biosett es la teriparatida para **30 días** de tratamiento

PÁGINA DEL RESIDENTE

Incidentaloma suprarrenal: ¿cuándo mantener la sospecha, aunque haya un buen lavado?

Adrenal Incidentaloma: When to keep suspecting even after good washout time?

Duque-Ramírez J¹, Castro-Pinzón A¹, Díaz-Tribaldos D¹.

¹Unidad de Endocrinología, Universidad Nacional de Colombia.

Autor de correspondencia: Juan José Duque-Ramírez

Correo electrónico: jduquera@unal.edu.co

Fecha de recepción: 17/12/2020

Fecha de aceptación: 15/01/2021

Resumen

Se presenta a un hombre de 58 años, con hallazgo de masa incidental en la glándula suprarrenal izquierda. La tomografía computarizada de abdomen con protocolo para suprarrenales calculó un lavado absoluto del contraste de 72 %. La imagen de resonancia magnética de abdomen mostró intensidad de señal intermedia en T2 y baja en T1, sin presencia de grasa microscópica en secuencias eco gradiente fuera de fase. La bioquímica inicial fue normal, excepto por niveles de cortisol post dexametasona mayores de 1,8 µg/dL y una 17-hidroxi-progesterona elevada. Se discute el enfoque diagnóstico y el abordaje de las lesiones suprarrenales.

Palabras clave: adenoma corticosuprarrenal, neoplasias de las glándulas suprarrenales, carcinoma corticosuprarrenal, feocromocitoma, imagen por resonancia magnética, tomografía computarizada por rayos X.

Abstract

We present the case of a 58-year-old male with an incidental left adrenal mass. The adrenal contrast-enhanced computer tomography protocol showed an absolute washout time of 72 %. An abdomen magnetic resonance imaging was also performed, showing intermediate signal intensity in T2 and low intensity in T1, with poor lipid content in the in-phase and out-of-phase sequences. The biochemistry showed a possible cortisol production with a slightly unsuppressed 1 mg post-dexamethasone suppression test, and an elevated 17 hydroxy-progesterone.

The diagnostic and therapeutic approach of the adrenal incidentaloma is discussed in this paper.

Keywords: Adrenocortical Adenoma; Adrenal Gland Neoplasms; Adrenocortical carcinoma; Pheochromocytoma; Magnetic Resonance Imaging Tomography; X-Ray Computed.

Introducción

Los incidentalomas suprarrenales son un motivo de consulta frecuente (1). Aunque la mayoría de los casos son benignos, el rol del endocrinólogo es identificar patologías con morbilidad o mortalidad significativa. A continuación, se presenta el caso de un paciente con un incidentaloma suprarrenal de características no concluyentes y desenlace poco frecuente.

Reporte de caso

Hombre de 58 años que consulta por dolor epigástrico de una semana de evolución, de intensidad 6/10 en la escala análoga de dolor. Para su estudio realizan una tomografía computarizada (TC) de abdomen en donde se encuentra una masa en la glándula suprarrenal izquierda de 34 × 31 mm de diámetro. El dolor se autolimita sin documentarse patología aguda. En la revisión por sistemas refirió palpitaciones de 10 años de evolución controladas con metoprolol y picos de hipertensión arterial (HTA) esporádicos. Adicionalmente, informó diaforesis nocturna ocasional y estreñimiento con hábito intestinal cada 3 días.

En sus antecedentes figuraba la historia de HTA desde hacía 22 años y osteoartritis. Su esquema farmacológico incluía amlodipino, losartán, metoprolol y atorvastatina. No tenía antecedentes quirúrgicos, tampoco de alergias o consumo de licor, aunque fue fumador con 14 paquetes/año hace 36 años.

Al examen físico se encuentra en buenas condiciones, signos vitales normales, peso de 70 kg e índice de masa corporal (IMC) de 24 kg/m², sin ningún hallazgo anormal.

Se solicitó una TC abdominopélvica con contraste que informa un nódulo de 34×30×35 mm en la glándula suprarrenal

izquierda, con densidad de tejidos blandos y pequeñas calcificaciones en su interior, que realza de forma homogénea con el medio de contraste. Posteriormente se tomó TC de abdomen con contraste aplicando protocolo para suprarrenales que calcula densidades en fase simple en 35 unidades Hounsfield (UH), 131 UH a los 60 segundos y 63 UH a los 15 minutos, para un lavado absoluto del 72 %. Dada la rápida captación del contraste en la fase arterial, se sugiere el diagnóstico diferencial de feocromocitoma (**Figura 1**). Adicionalmente se tomó imagen de resonancia magnética (RM) de abdomen, que reportó lesión focal dependiente de cuerpo de glándula suprarrenal izquierda de 31 mm, con contornos lobulados bien definidos, intensidad de señal intermedia en T2 y baja en T1, sin presencia de grasa microscópica en secuencias eco gradiente fuera de fase.

En la **Tabla 1** se reporta la bioquímica sanguínea inicial, la cual es en general normal, a excepción de una leve elevación de la noradrenalina plasmática y el nivel de cortisol posprueba de dexametasona mayor de 1,8 µg/dL. Ante dudas sobre la posible producción autónoma de hormonas suprarrenales y malignidad potencial, se decide repetir perfil hormonal incluyendo esteroides sexuales.

El caso se lleva a junta médica con el servicio de urología oncológica y se decide realizar adrenalectomía laparoscópica unilateral, teniendo en cuenta la posible secreción esteroidea y la pobre cantidad de lípidos observada en las imágenes realizadas.

Posteriormente se recibe reporte histopatológico compatible con carcinoma corticosuprarrenal, con compromiso de la cápsula y extensión focal a los tejidos blandos adyacentes con un Ki67 del 5 %. Con este reporte se define estadificación EN-SAT III y se decide iniciar terapia médica con mitotano, la cual tolera adecuadamente.

Discusión

La prevalencia del incidentaloma suprarrenal varía desde 1,9 % en series de TC de abdomen y llegando al 9 % en evaluaciones de autopsias. Un reporte latinoamericano realizado en Brasil mediante el uso de TC encontró una prevalencia de 2,5 % (2). Es más común a medida que aumenta la edad, siendo muy raro en menores de 30 años (1).

Las características imagenológicas de las masas suprarrenales permiten determinar el riesgo de malignidad. El 90 % de las lesiones neoplásicas tienen un tamaño mayor de 4 cm. Este corte de 4 cm tiene una sensibilidad del 93 % para carcinoma corticosuprarrenal (3).

En la TC sin contraste, una densidad menor de 10 unidades Hounsfield (UH), en especial si es homogénea, descarta malignidad (4). Sin embargo, hasta el 30 % de los adenomas benignos puede tener más de 10 UH, generalmente entre 10 y 20 UH. En este caso, se recomienda realizar una TC con protocolo suprarrenal para determinar el lavado absoluto o relativo de la lesión (5).

Aunque la recomendación de las guías es la realización del protocolo de lavado, su evidencia es débil, dado la falta de estudios prospectivos con verdaderos incidentalomas que evalúen esta característica. Solo un estudio de 50 pacientes cumple estos criterios encontrando una sensibilidad y especificidad del 95 % y 96 %, respectivamente (6).

Las UH basales por sí solas, son importantes predictores de riesgo, independiente del patrón de lavado, tal como se evidenció en este caso. El registro alemán de cáncer determinó un punto de corte de 21 UH como sugestivo de carcinoma corticosuprarrenal, con una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 80 %. El rango de radiodensidad de los carcinomas corticosuprarrenales en este estudio fue de 14 a 74 UH (7).

Figura 1. Tomografía de abdomen con protocolo para suprarrenales. La flecha blanca apunta a la lesión en las 3 fases. A. Fase simple. B. Fase arterial temprana a los 60 segundos. C. Fase arterial tardía a los 15 minutos. Se observa un lavado absoluto del 72 %.

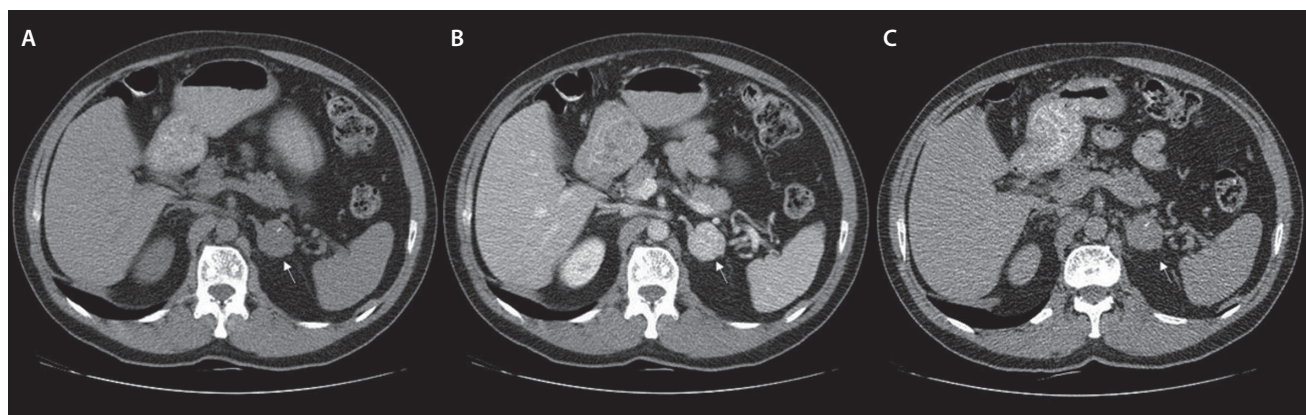


Tabla 1. Resultados de laboratorios

	Ingreso	Control a los 2 meses
Creatinina, mg/dL	1,05	
Cortisol basal, µg/dL	14,65	
Cortisol posdexametasona, µg/dL	2,25	1,93
Cortisol libre en orina, µg/24 h	31 (CMLA 4,7-176)	
ACTH, pg/mL		16
Metanefrinas libres en plasma, pg/mL:		
Metanefrinas	43 (VR <57)	
Normetanefrinas	106 (VR <148)	
Metanefrinas totales	149 (VR <205)	
Catecolaminas diferenciadas en plasma, pg/mL:		
Adrenalina	30,9 (VR <84)	
Noradrenalina	686,6 (VR <420)	
Dopamina	34,7 (VR <420)	
Aldosterona en orina 24 horas, µg/24 h	2,77 (VR <18)	
Aldosterona en plasma, ng/dL		12,5
Renina total, pg/mL ARR		2,2 5,6 (VR <5,7)
Electrolitos, mEq/L		
Sodio		144
Potasio		4,3
Depuración de creatinina, mg/min/1,73 m ²	106,4	
17 OH-progesterona, ng/L		7,69 (VR <2,1)
DHEAS, µg/dL		184,43 (VR <60-380)
Androstenediona, ng/dL		2,33
Testosterona total, ng/dL		234
Estradiol, pg/mL		31,8 (VR <39)

Adicionalmente, las HU pueden predecir la presencia de feocromocitomas. Dado que la radio-intensidad del feocromocitoma y el carcinoma corticosuprarrenal se solapan, la probabilidad de tener un feocromocitoma con menos de 10 UH es del 0,5 % (1, 6).

La RM es útil clínicamente cuando no es posible la toma de TC. La evaluación del cambio de intensidad de la señal o desplazamiento químico (*chemical shift*) permite determinar la presencia de grasa en un tejido utilizando secuencias T1 “en fase” y “fuera de fase”. Las lesiones ricas en lípidos pierden intensidad en la secuencia “fuera de fase” y se vuelven más oscuras. Si la lesión no contiene lípidos, sus características no cambian (8, 9).

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG no se recomienda de rutina en masas adrenales, aunque podría tener utilidad en masas sospechosas de metástasis (1). Las guías europeas no establecen criterios específicos para el uso de esta técnica en el algoritmo diagnóstico del incidentaloma suprarrenal (10).

Sin importar el estado de malignidad de la masa, siempre debe evaluarse la funcionalidad hormonal. Se recomienda en todos los casos descartar la presencia de feocromocitoma productor de catecolamina y de hipersecreción de cortisol. Solo cuando hay presencia de HTA e hipopotasemia amerita descartar hiperaldosteronismo. En mujeres con hirsutismo se debe establecer el exceso de andrógenos y la presencia de masas sugestivas de carcinoma corticosuprarrenal (1, 5).

La probabilidad de que un incidentaloma sea un feocromocitoma es del 1 a 5 % (11). La medición de metanefrinas libres en plasma o en orina para instaurar este diagnóstico tienen una sensibilidad del 90 a 100 % (12).

El hipercortisolismo es la hipersecreción hormonal más frecuente en los incidentalomas suprarrenales, con una prevalencia del 20 % sin importar la situación de malignidad (13). Rara vez estos pacientes presentan clínica florida de síndrome de Cushing, siendo algunos incluso asintomáticos. A este último escenario se le conoce como “secreción autónoma de cortisol” o síndrome de Cushing subclínico (5).

El test de cortisol posdexametasona de 1 mg es la prueba con mejor rendimiento en estos pacientes. Concentraciones menores de 1,8 µg/dL excluyen hipercortisolismo; entre 1,8 µg/dL y 5 µg/dL, zona gris, pone en consideración la secreción autónoma de cortisol; una concentración mayor de 5 µg/dL es diagnóstica de hipercortisolismo en 95 % de los casos (11). Llamativamente, el cortisol libre en orina de 24 horas no ha mostrado buenas características operativas, con sensibilidades entre el 30 % y 70 %; cuando la medición se hace mediante espectrometría de masas con cromatografía líquida (LC-MS/MS), la sensibilidad y la especificidad aumentan hasta 98 %

y 91 %, respectivamente (1). Los estudios de cortisol salival a la hora de dormir son contradictorios, por lo que no se recomienda su uso en este escenario (1).

En los pacientes con HTA debe evaluarse la relación aldosterona-renina para evaluar la zona glomerular. Las lesiones secretoras de aldosterona son mucho menos frecuentes que el adenoma productor de cortisol o el feocromocitoma (0% a 1,5% de los pacientes) (11).

La secreción de esteroides sexuales es rara y sospechosa de carcinoma corticosuprarrenal. La producción puede ser tanto de andrógenos como de estrógenos, lo que en mujeres puede causar desde hirsutismo y virilización. Las manifestaciones clínicas en el hombre son menos evidentes tumores secretores de andrógenos, pero puede haber ginecomastia y atrofia testicular si hay secreción de estrógenos. Algunos adenomas benignos productores de cortisol pueden tener DHEA-S detectables a pesar de la supresión de la ACTH (1, 10).

Según sospecha diagnóstica y escenario clínico, podría considerarse la medición de 11-desoxicortisol; 17-OH-progesterona, androstenediona y testosterona en mujeres; y 17-beta-estradiol en hombres y posmenopáusicas (14).

La cirugía es el manejo estándar de masas unilaterales secretoras de hormonas o sospechosas de malignidad (5). Para los nódulos no funcionales, el manejo quirúrgico no tiene ventajas claras; sin embargo, podría considerarse en lesiones grandes (>4 cm) o con síntomas de compresión de otros órganos (1). Las lesiones con imágenes no concluyentes para adenoma deben considerarse sospechosas de carcinoma corticosuprarrenal, hasta que se demuestre lo contrario (1).

En cuanto al tipo de abordaje quirúrgico, las masas con baja sospecha de malignidad pueden ser intervenidas de forma segura con adrenalectomía laparoscópica. Sin embargo, en carcinoma corticosuprarrenal existe la posibilidad de persistencias locales o siembras peritoneales cuando hay ruptura de la masa o resección incompleta (resecciones R1 o R2) (15). Es por esto por lo que cuando la sospecha de carcinoma corticosuprarrenal es alta, se prefiere un abordaje abierto, pudiendo-

se discutir la resección laparoscópica para masas menores de 6 cm, y con cirujanos altamente entrenados (15).

El manejo perioperatorio de pacientes con incidentaloma suprarrenal dependerá del perfil de funcionalidad de la lesión. En paciente con secreción confirmada (o sospechada) de cortisol, existe el riesgo de supresión corticosuprarrenal contralateral. Por esta razón, en todo paciente en quien se sospeche o confirme secreción de cortisol, se recomienda la administración de glucocorticoides en dosis de estrés (1, 5).

Cuando hay exceso de catecolaminas, el manejo incluye el bloqueo alfa (opcionalmente beta), la expansión de volumen circulante con cristaloideos y dieta abundante en sodio. El bloqueo adrenérgico se encamina a reducir las crisis catecolamínicas durante la inducción operatoria y manipulación del tumor, mientras que la expansión de volumen es para evitar la hipotensión por vasoplejía una vez se retira la masa (16). Si bien esta es la recomendación actual, la evidencia es escasa y de pobre calidad. Por esto que algunos grupos proponen abolir esta preparación, siempre y cuando haya un adecuado manejo anestésico y monitorización intraoperatoria (17).

Conclusión

El enfoque diagnóstico y terapéutico del incidentaloma suprarrenal es un reto. El clínico debe ser sistemático en descartar las causas potencialmente fatales (carcinoma corticosuprarrenal y feocromocitoma) para luego estudiar la funcionalidad y planear así el mejor manejo.

El paciente presentado en este artículo tenía características de presentación no concluyentes que dificultaron el enfoque inicial. Sin embargo, la alta sospecha clínica y el uso de algunos criterios imagenológicos llevó a la decisión de cirugía. Este manejo quirúrgico resultó ser apropiado, teniendo en cuenta la patología compatible con carcinoma corticosuprarrenal. El paciente actualmente está con terapia sistémica con mitotano, con aceptable tolerabilidad, y en plan de seguimiento imagenológico y bioquímico periódico.

Referencias

1. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev*. 2020;41(6):775-820. doi: 10.1210/edrv/bnaa008
2. Ferreira EV, Czepielewski MA, Faccin CS, Accordi MC, Furtado APA. [Prevalence of adrenal incidentaloma at computed tomography (chest and abdominal) in a general hospital in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(5):769-75. doi: 10.1590/s0004-27302005000500017
3. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):107-25. ix. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70119-5
4. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):201-4. doi: 10.2214/ajr.171.1.9648789
5. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-34. doi: 10.1530/EJE-16-0467
6. Angelelli G, Mancini ME, Moschetta M, Pedote P, Pignataro P, Scardapane A. MDCT in the differentiation of adrenal masses: comparison between different scan delays for the evaluation of intraslesional washout. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:957680. doi: 10.1155/2013/957680
7. Lee JH, Kim EK, Hong AR, Roh E, Bae JH, Kim JH, et al. Radiographic Characteristics of Adrenal Masses in Oncologic Patients. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(1):147-52. doi: 10.3803/EnM.2016.31.1.147
8. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1206-17. doi: 10.2214/AJR.16.17758

9. Platzek I, Sieron D, Plodeck V, Borkowetz A, Laniado M, Hoffmann R-T. Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29(2):806-17. doi: 10.1007/s00330-018-5626-5
10. Kamenicky P, Houdoin L, Ferlicot S, Salenave S, Brailly S, Droupy S, et al. Benign cortisol-secreting adrenocortical adenomas produce small amounts of androgens. *Clin Endocrinol.* 2007;66(6):778-88. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02810.x
11. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):513-27. doi: 10.1530/EJE-09-0234
12. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498
13. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, Manolis J, Caratzas J, Phenekos C, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2009;70(5):674-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03492.x
14. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):G1-46. doi: 10.1530/EJE-18-0608
15. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Douchardiere C, Haak H, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476-90. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099
16. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(4):1427-39. doi: 10.1053/j.jvca.2017.02.023
17. Fang F, Ding L, He Q, Liu M. Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:586795. doi: 10.3389/fendo.2020.586795

Marca más prescrita
en Colombia*



PreDial[®] Lex

Metformina de liberación extendida

#1

Primera y Única
metformina 850 mg lex
en Colombia



Reduce
significativamente
la incidencia de los
efectos adversos
provocados por las
metforminas
tradicionales.¹



1. Blonde L et al: Gastrointestinal Tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: Results of a retrospective Cohort study. Curr Med Res Opin. 2004; 20(4):565-572.W ; <https://doi.org/10.1185/030079904125003278>
*MEDICAMENTOS DE MARCA EN CONCENTRACIONES DE 850 MG, DATA MARZO 2020 CLOSE UP - LABORATORIO SILANES S.A. DE C.V. MEXICO - RS, INVIMA 2018M-0012569-R1 / PREDIAL LEX 850 MG - LABORATORIO SILANES S.A. DE C.V. MEXICO - INVIMA 2012M-0013120.
"Material dirigido exclusivamente para el cuerpo médico".

Indicaciones: Como adyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II, que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonamida. Alternativo en el manejo de la diabetes tipo I (insulinodependiente), según criterio del especialista.

DIABETRICS[®]
361° EN FUNCIÓN DE LA VIDA

HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGÍA

Historia de los corticoides

Dr. Francisco Pizarro¹

¹Departamento de anestesiología, Clínica Las Condes.

Reproducido de: Pizarro F. Historia de los corticoides. Revista Médica Clínica Las Condes. 2014;25(5):858-60.

Introducción

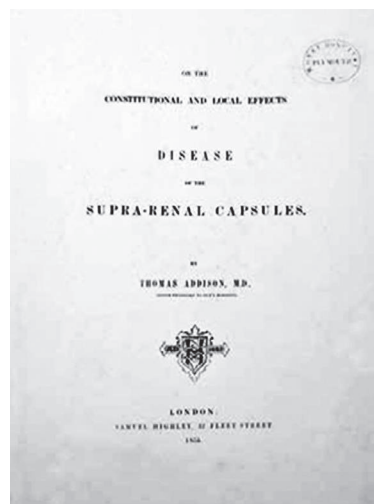
La historia de los corticoides comienza con la descripción que Thomas Addison (1793-1860) realizó sobre la melanodermia, más tarde conocida como *enfermedad de Addison* (**Figura 1**): “Un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y cambio peculiar de coloración en la piel”. Estos pacientes evolucionaban indefectiblemente a la muerte. Las autopsias confirmaban las alteraciones en las glándulas suprarrenales, lo cual hizo pensar a Addison que existía alguna sustancia producida por esta glándula que sería responsable de esta condición mórbida. La glándula fue descrita en 1564 por Bartolomeo Eustachi y durante los siglos XVII y XVIII muchos investigadores no lograron demostrar la importancia funcional de las glándulas suprarrenales hasta la descripción que realizó Addison en 1855, en su libro “*On the constitutional and local effects of the supra-renal capsules*” (**Figura 2**). Los estudios de Addison le valieron cierto prestigio internacional. Fue invitado a París para participar del tratamiento de un paciente. Mientras estaba en la ciudad, recibió un homenaje de parte de sus anfitriones: Auguste Nelaton y Arman Trousseau. Fue este último quien propuso el nombre de *enfermedad de Addison* para describir la insuficiencia suprarrenal. A pesar de los descubrimientos, las revistas científicas de la época no le dieron importancia, lo cual, sumado a la personalidad depresiva de Addison, determinó que atentara contra su vida en más de una oportunidad. Se suicidó el 29 de junio de 1860, a la edad de 72 años.

A principios del siglo XX se desarrollaron estudios experimentales en animales, que demostraron que al removerles las glándulas suprarrenales, desarrollaban una enfermedad parecida a la enfermedad de Addison y que al administrarles extracto de la corteza suprarrenal presentaban mejorías. Gracias a estas observaciones, se infirió que existía un compuesto en la corteza de las glándulas suprarrenales que mejoraba la enfermedad de Addison y se trabajó con solventes con el objetivo de

Figura 1. Thomas Adisson.



Figura 2.



obtener un extracto purificado para tratar la enfermedad. Los hechos se fueron sucediendo en forma simultánea en varios centros de desarrollo científico y tecnológico, siendo la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, donde se conjugó la presencia de clínicos y científicos que permitieron el desarrollo y el estudio de los corticoides aplicados a la práctica clínica.

En 1925, el reumatólogo norteamericano Phillip S. Hench (1896-1965), en ese entonces jefe del departamento de enfermedades reumatológicas de la Clínica Mayo, notó síntomas de apatía e hipotensión en pacientes que padecían artritis reumatoidea (AR) y enfermedad de Addison; sin embargo, en las autopsias no se encontró ninguna alteración estructural de las glándulas suprarrenales, lo que generó el abandono de dichas observaciones.

Más tarde, en 1929, algo más volvió a llamar la atención de Hench: la remisión de los síntomas de pacientes con AR que a la vez presentaban ictericia, situación que también se observó en mujeres embarazadas con AR. Fue así como postuló la relación entre estos fenómenos con una determinada “sustancia x” antirreumatoidea, que inicialmente asoció a disfunción hepática. Su naturaleza de clínico y los numerosos acercamientos a la investigación en cadáveres no pudieron darles explicación a las asociaciones antes mencionadas ni determinar la misteriosa “sustancia x”.

A principios de los años 30, Edward Calvin Kendall (1886-1972), junto con su equipo en la Clínica Mayo, logró preparar, a partir de los extractos de suprarrenales, un compuesto cristalino conformado por unas 30 sustancias. Para Kendall y su equipo era difícil saber cuál de todas estas sustancias, cuando estaba ausente, determinaba la enfermedad de Addison. A medida que purificaba estos compuestos, los denominaba A, B, C, D, E, etc. Probando los distintos compuestos fabricó en 1947 el compuesto E, que logró aliviar a un paciente con artritis reumatoide. Decidió denominarlo *cortisona*, ya que derivaba de la corteza suprarrenal.

Posiblemente este es el primer informe sobre el aislamiento de la cortisona. Casi simultáneamente, el doctor Arthur Grollman del John Hopkins informó que aisló un compuesto cristalino de la corteza suprarrenal de las ratas. Por otro lado, Laboratorios Parke Davis colaboró con Kendall suministrándole semanalmente extractos de suprarrenal de buey. Entre 1933 y 1936 se lograron avances importantes y Kendall separó 30 compuestos de la corteza suprarrenal del buey, de los cuales se lograron purificar cinco de ellos.

No solo el grupo de la Clínica Mayo trabajó en este propósito, sino que J.J. Pfiffner y W.W. Swingle junto con el Dr. Oscar Wintersteiner de la Universidad de Columbia fueron los primeros en aislar unos pocos miligramos del compuesto E. Sin embargo, ni ellos, ni Tadeus Reichstein (1897-1996), de la Universidad de Basilea en Suiza, pudieron reconocer el compuesto activo, un logro que sí pudo realizar Kendall, quien ya en 1935 utilizaba el compuesto E para la prueba de trabajo muscular.

En la década de 1940, las dificultades para Kendall eran la separación de estos compuestos de la glándula suprarrenal, debido a la mezcla con grasa, proteínas, agua y otros materiales glandulares, y por ello pensó en su síntesis parcial. Así, en 1944, en los laboratorios de investigación de la Clínica Mayo,

se sintetizó una pequeña cantidad de dehidrocorticosterona o compuesto A. La compañía farmacéutica Merck y Co. Inc. produjo una mayor cantidad del compuesto A y se utilizó para la enfermedad de Addison. No obstante, este descubrimiento no fue bien utilizado y no se obtuvieron los resultados deseados.

Antes de que los norteamericanos entraran en la contienda de la Segunda Guerra Mundial, a causa del ataque de los japoneses a Pearl Harbor en el otoño de 1941, los departamentos médicos del Ejército y la Marina requirieron de los servicios del National Research Council para que les proveyera grandes cantidades de hormona de la corteza suprarrenal, ya que podría ser útil en las operaciones militares. Esto se debió a que existía el rumor de que los pilotos alemanes de la Luftwaffe se inyectaban extractos de suprarrenales, lo cual les permitía volar hasta una altura mayor de 40.000 pies, disminuir la fatiga e incrementar la energía corporal. De esta manera, el National Research Council encargó a varios laboratorios norteamericanos la preparación de hormonas de la corteza suprarrenal, para lo cual se realizaron reuniones preparatorias en Washington, que contaron con la participación de diversos investigadores que aportaron algunas contribuciones. Todas estas noticias respecto a estas hormonas resultaron ser falsas, aunque le permitió a Estados Unidos, gracias al desarrollo de la industria farmacéutica, la posibilidad de obtener hormonas sintéticas.

El profesor F.C. Kuch de la Universidad de Chicago logró con Kendall mostrar que se trataba de un esteroide. Con la ayuda de las compañías Merck, Armour y el laboratorio Upjohn, se comenzó la producción de la cortisona por vía parenteral. En mayo de 1949, Upjohn pudo lograr la presentación oral.

Tadeus Reichstein, Edward Kendall y el médico Phillip Hench recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1950. En 1949, los trabajos de Kendall y Hench mostraron el espectacular efecto de la cortisona en el tratamiento de la artritis reumatoide. Después se mostró que la cortisona (así como la insulina en la diabetes *mellitus*) no cura la enfermedad, pero el descubrimiento de la actividad de la cortisona fue un gran paso que nos condujo al moderno conocimiento sobre las hormonas de la corteza de las suprarrenales y sus usos en medicina.

El equipo de la Clínica Mayo y los investigadores de Merck quisieron que el compuesto E se utilizara en otras partes de Estados Unidos, para lo cual Hench invitó a cinco investigadores americanos a analizar las observaciones de su equipo. Hasta la clínica acudieron los doctores Walter Bauer, de Boston; Edward Boland, de Los Ángeles; Richard Freyberg, de Nueva York; Paul Holbrook, de Tucson; y Edward Rosenberg, de Chicago. Durante cinco días observaron dos pacientes con artritis reumatoide tratados con el compuesto E y revisaron los expedientes de los pacientes tratados con los compuestos E, el compuesto F y la ACTH. La compañía Merck les proporcionó el compuesto E para que estudiaran a dos pacientes en dos semanas, analizaran los resultados y se los enviaran a Hench y sus colaboradores con el

objetivo de ser presentados en el VII Congreso Internacional de Enfermedades Reumáticas, que se llevó a cabo en 1949 y al cual asistieron 500 médicos e investigadores. Fue el primer congreso importante de reumatología después de la Segunda Guerra Mundial y el tema más relevante fue la presentación del trabajo de Hench, Kendall, Slocumb y Polley, previamente anunciado en la Clínica Mayo, el 20 de abril de 1949.

El impacto de la presentación del compuesto E en el tratamiento de la artritis reumatoide fue extraordinario y ocupó las páginas del New York Times, periódico que colaboró en ese momento con la difusión del conocimiento sobre el reumatismo. Junto con el Times de Inglaterra, fueron los primeros en informar a los médicos sobre el descubrimiento de la cortisona en la Clínica Mayo. Las noticias que aparecieron en las publicaciones científicas después del Proceeding of the Staff Meeting of the Mayo Clinic consistieron en un pequeño resumen de la revista inglesa Lancet publicado el 23 de abril de 1949. Una semana después, el 30 de abril de 1949, un total de 22 líneas fue publicado en una edición del Primer On Rheumatic Diseases en JAMA. La fecha exacta en la que Hench presentó los hallazgos de la cortisona fue el 30 de mayo de 1949, en el VII Congreso Internacional de Enfermedades Reumáticas, que se desarrolló en Nueva York. Con la publicación sobre la acción de la cortisona, sobre todo en la artritis reumatoide, los médicos recibieron la presión de los pacientes por los informes aparecidos en los periódicos, como nunca se había observado en el lanzamiento de un producto.

El descubrimiento de los compuestos E, F y la ACTH y su aplicación en el tratamiento de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, la fiebre reumática y otras enfermedades autoinmunitarias permitieron que se ampliaran los estudios clínicos no solo en Estados Unidos, sino en otras partes del mundo. En el VII Congreso Internacional de Reumatología, al cual asistieron los primeros reumatólogos de muchos países de Latinoamérica, se inició la difusión de los hallazgos en estas latitudes y se mostró la importancia del uso oral de la cortisona.

En Latinoamérica, los primeros en utilizar los esteroides fueron los chilenos Rodolfo Armas-Cruz, Joaquín Harnecker y Esteban Parrochia, quienes empezaron a estudiar a los pacientes con lupus en 1944. En 1951, comenzaron a utilizar la cortisona en 25 de ellos.

Posteriormente, se realizaron grandes aportes al descubrimiento de los corticoides, como la identificación del receptor de los glucocorticoides; los mecanismos de acción, tanto genómicos como no genómicos; el desarrollo de la técnica de uso local de corticoides, con la consecuente disminución de efectos sistémicos. Esto permite en nuestros días una amplia gama de usos terapéuticos en distintas áreas de la medicina como la reumatología, la neumología, la neurología, la endocrinología, la oncología, la traumatología, la inmunología, el trasplante de órganos, la oftalmología, la medicina del deporte, la dermatología y el cuidado intensivo; en fin... En suma, prácticamente en todas las áreas terapéuticas de la medicina.

Referencias

- Armas-Cruz R, Harnecker J, Parrochia E. Cortisona en el lupus eritematoso generalizado. Rev Med de Chile. 1952;80:442-9.
- Glyn J. The discovery and early use of cortisona. J R Sc Med. 1998;91(10):513-7. doi: 10.1177/014107689809101004
- Lovas K, Husebye E. Addison's disease. Lancet 2005;(365)9475:2058-61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66700-1
- Martínez H, Montenegro P, Restrepo JF, Rondón F, Quintana G, Iglesias A. Historia de los glucocorticoides. Rev Col Reum. 2010;17(3):147-71.

X-Insight

Deja que la tecnología X-Insight te acompañe

Solución perspicaz



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

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

DEPARTAMENTO DE SERVICIO
Mindray Medical Colombia S.A.S.
Calle 80 # 69 - 70 Bodega 13 - Bogotá, D.C. - Colombia
Línea Nacional Servicio Técnico 01 8000 182 200
Servicio en vivo – Mindray Whatsapp
+86 130 0880 9111
LATAM Service

Síguenos en nuestras redes sociales



@MindrayLatAm

@Mindray

www.mindray.com

OBITUARIO

Obituario, Dr. Bernardo Reyes Leal (Q.E.P.D.)

El pasado 21 de enero de 2021 registramos con gran pesar el fallecimiento de nuestro profesor y mentor, el Dr. Bernardo Reyes Leal, endocrinólogo, miembro honorario y expresidente de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), profesor emérito de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional, fundador junto con otros reconocidos colegas de la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI), y desde su regreso a Colombia en el año de 1962, impulsor y colaborador incansable en el progreso y la evolución de nuestra Asociación, en la que además creó y promovió sus publicaciones, incluida esta revista.

El Dr. Bernardo Reyes Leal realizó sus estudios de medicina en Francia y a su regreso fue seleccionado dentro de un grupo de profesores de la Universidad Nacional para complementar sus estudios de endocrinología en la Universidad de Ann Arbor en Michigan, bajo la tutoría del Dr. Jerome W. Conn, descubridor del hiperaldosteronismo primario. A su regreso a Colombia y como profesor titular de Endocrinología en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, se dedicó al desarrollo científico y académico de la especialidad, dando un énfasis incomparable a la investigación y siendo promotor del desarrollo de la medicina nuclear en el Hospital y posteriormente del laboratorio hormonal, incluido el montaje del radioinmu-

noensayo, que permitió las primeras mediciones de hormonas por este método en el país.

Liderando el mejor nivel académico en el área de la endocrinología, inició la creación de los programas de especialización en nuestro país y en la década de los ochenta logró el primer programa de especialización en Endocrinología en la Universidad Nacional y apoyando desde la ACE la creación de otros programas en las universidades del Rosario, Militar y Javeriana, que consolidaron el semillero de endocrinólogos con el que hoy cuenta Colombia.

Dr. Bernardo Reyes Leal, lo recordaremos por siempre, maestro de maestros, investigador inquieto de extraordinaria inteligencia, visionario, totalmente adelantado a su tiempo, siempre inquietando a los que fuimos sus alumnos con propuestas que resultaban temerarias y que hoy, 40 años después, son dogmas de la endocrinología.

Gracias, querido maestro.

Amanda Páez Talero

Médica Internista, Endocrinóloga

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

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 imageológicos, aparatos de medición, dispositivos terapéuticos, etc. con el nombre del fabricante y la dirección entre paréntesis), sustancias químicas (bien sea utilizadas como reactivos o como fármacos, identificándolos de manera precisa con el nombre genérico, dosis y vía de administración) o instrumentos teóricos (métodos estadísticos, algoritmos de tratamiento, cuestionarios de evaluación cualitativa, etc.).

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

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

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

7.6.2. Presentación de casos

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

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

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

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

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

7.6.3. Revisión de tema, Metaanálisis o Actualización

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

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

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

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

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

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

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

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

7.6.5. Cartas al editor

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

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

7.7. Agradecimientos

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

7.8. Referencias bibliográficas

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

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

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

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

7.8.1. Artículos de revistas

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

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

7.8.2. Libros y capítulos de libros

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

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

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

7.8.3. Capítulos de libros

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

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

7.8.4. Artículos de revistas en formato electrónico

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

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

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

7.9. Tablas

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

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

7.10. Figuras

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

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

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

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

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

7.11. Leyendas para las figuras

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

*Este documento está basado en:

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

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

[illegible]

Jardiance®
(empagliflozina)

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.

Eficacia⁴

Seguridad⁴

Conveniencia⁴



5mg
Una vez al día⁴

No requiere ajuste de dosis⁴

Seguridad CV y renal, sin incrementar el riesgo de hospitalización por IC⁵,⁶

Jardiance Duo®
(empagliflozina / metformina HCl)

Glyxambi®
(empagliflozina / linagliptina)

TRATAMIENTO PARA EL MES COMPLETO.

1. Información para prescribir Jardiance en Colombia.
2. Zelman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128.
3. Zelman 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;13(102). doi:10.1186/1475-2875-13-102.

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-11 del 25 de abril de 2019.
5. Rosenstock J et al. JAMA. 2018; doi:10.1001/jama.2018.18269.
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(12):1155-1166.

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



SANOFIMED+



Google play



Download on the
App Store



SOLIQUA[®]

insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



INFORMACIÓN DE PRODUCTO,
ESCANEO EL CÓDIGO QR