

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 8, número 2, 2021

En esta edición

Más allá de la vacuna, la mejor estrategia contra la COVID-19 es mantener a la población saludable

Determinación de los niveles de cortisol salival en niños escolares y adolescentes sanos

Patrones de práctica clínica en la enfermedad de Graves en Colombia

Cambios en el peso corporal, la actividad física y el estilo de vida durante el confinamiento obligatorio por Covid-19 en Colombia

La conexión entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal

Embolia pulmonar como hallazgo inicial de enfermedad de Graves

Rol de la suplementación de selenio en el tratamiento del hipotiroidismo

Hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico

Discordancia imagenológica en tirotoxicosis

La revolución del yodo en el siglo XIX

Riesgo de sesgo: ¿calidad o validez?



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



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 subset 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.* 2016;376(9733):2213-2221. 5. Panzavolta E, et al. *Diabetes Care.* 2010;33:2217-25. 6. Bolinder J. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Feb;16(2):139-49. 7. Rosenstock, et al. Comparative Efficacy 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 (WORDC), Los Angeles, CA, USA; Supported by; December 1-3, 2016. 8. Rosenstock J et al. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(4):424-430. 9. Sorenson, 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. Geddebjerg, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of T2D diagnosis and associated clinical characteristics. *J Diabetes Complications.* 2019 Jun;32(1):34-40.

Escanee estos códigos para acceder a los PP completos de los productos



Forxiga®



Xigduo® XR

AstraZeneca

AstraZeneca Colombia S.A.S

Carrera 7 No. 71-21, Torre A piso 15, Bogotá, Colombia. Tel. +57 (1) 328 72 00 - Ver información para prescribir del producto. Material dirigido al Cuerpo Médico - Mejor información Departamento médico de AstraZeneca Colombia. En caso de Evento Adverso, repórtelo a la línea 018000111541 - Prep. 02-2019 - Corboena IPF.

Tabla de contenidos

Editorial

- Más allá de la vacuna, la mejor estrategia contra la COVID-19 es mantener a la población saludable
Iván Darío Escobar Duque 146

Artículos originales

- Determinación de los niveles de cortisol salival en niños escolares y adolescentes sanos
Vanessa Garzón Ruiz, Clemencia Pérez Betancur, Verónica Abad Londoño 150

- Patrones de práctica clínica en la enfermedad de Graves en Colombia
Diego Armando Perdomo Parrado, Carlos Esteban Builes Montaño, Jorge Hernando Donado Gomez 160

- Cambios en el peso corporal, la actividad física y el estilo de vida durante el confinamiento obligatorio por Covid-19 en Colombia
Francisco Oscar Rosero Olarte, Doly Pantoja, Carlos Alfonso Builes Barrera Juan Camilo Ibarra Jurado. 170

Artículos de revisión

- La conexión entre la diabetes *mellitus* y la enfermedad periodontal
Michelle Morón Araújo 180

Casos clínicos

- Embolia pulmonar como hallazgo inicial de enfermedad de Graves
Sebastián Arenas, Luz Amaya Veronesi, Paula Daniela Nieto Zambrano Dayann Estefany Mendieta Roa, Laura Alejandra Suárez Pinto, William Rojas 190

- Rol de la suplementación de selenio en el tratamiento del hipotiroidismo
Angélica María González Clavijo, Juan David Muñoz Loaiza, Alejandro Márquez Fernández Laura Marcela Chávez Rodríguez, Laura Alejandra Campos González David Felipe Alfonso Cedeño, Luis Felipe Rojas Serna 200

- Hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico
Gustavo Aroca Martínez, Carlos Reyes Jaraba, Oscar Vergara Serpa Nehomar Pájaro Galvis, Sandra Hernández Agudelo, Luis Atilano Vellojin Cristian Castro Hernandez, María Paola León Diaz, Daniel Antonio Montes Sierra Jorge Eduardo Rico 207

Página del residente

- Discordancia imagenológica en tirotoxicosis
María Gimena Mejía, Carlos Eduardo Jiménez Canizales, Jennifer Delgadillo Velásquez 218

Historia de la Endocrinología

- La revolución del yodo en el siglo XIX
Alfredo Jácome Roca 232

Cartas al editor

- Riesgo de sesgo: ¿calidad o validez?
José Rafael Villarreal Escorcia 240

- Política editorial 241

Créditos

Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

Agaph Stella Acosta Prada, MD. (Bogotá, Colombia)
Luz Ángela Casas Figueroa, MD. (Cali, Colombia)
Amanda Páez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)
William Rojas García, MD. (Bogotá, Colombia)
Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)
Carlos Eduardo Jiménez Canizales, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité editorial y científico

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 Mendiivil 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)
Jaime E. Villena Chávez, MD. (Lima, Perú)
Fabian Pitoia MD., PhD. (Buenos Aires, Argentina)

Junta Directiva 2021-2023

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: Alejandro Pinzón Tovar, MD. (Neiva, 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 Nororiente: Harold García Touchie, MD. (Cúcuta, Colombia)
Presidente Capítulo Suroccidente: Mónica Yanneth Barraza Gerardino, MD. (Cali, Colombia)

Coordinación Editorial

Paula Alejandra Rodríguez Garnica
Correo-e: revista@endocrino.org.co

Natalia Andrea Arcila Murcia
Teléfono: (00571) 6420243 – 6420245
Página web: <http://revistaendocrino.org>

Manfred Acero Gómez
Dirección Editorial
Entrelibros
Correo-e: revendocrino.ace@entrelibros.co

Corrección, diseño, diagramación y artes finales

Corrección de estilo: Entrelibros S.A.S
Diseño: Julián Arcila-Forero
Diagramación: Laura García Tovar
Entrelibros S.A.S

Editorial

Más allá de la vacuna, la mejor estrategia contra la COVID-19 es mantener a la población saludable

Quiero hacer algunos comentarios al artículo "Cambios en el peso corporal, la actividad física y el estilo de vida durante el confinamiento obligatorio por COVID-19 en Colombia: una encuesta en línea", publicado por Rosero-Olarte, Pantoja, Builes-Barrera y Ibarra-Jurado en la presente edición (Vol. 8, No. 2, 2021) y en la cual se recolectaron 1434 encuestas *online* a personas adultas, para evaluar el comportamiento del peso y su relación con hábitos y estilos de vida saludables (HEVS), en especial a lo referente a la alimentación y la actividad física. Los resultados principales fueron que el 28,6% de los encuestados reportaron un aumento de peso corporal, el 29,1% reportó disminución de peso y el 42,3% se mantuvo igual; además, el 49,7% reportó una mejoría en sus hábitos de alimentación y el 18,8% empeoró y en lo que respecta a hábitos en la actividad física, el 52,3% informó haber estado realizando algún tipo de actividad física durante el periodo de confinamiento.

Al cruzar la información, los investigadores encontraron que las personas que disminuyeron de peso, versus aquellas que aumentaron de peso, reportaron tener mejores hábitos de alimentación (80,8% vs. 24,9% ($p < 0,001$), y de actividad física (71,2% vs. 26,8% ($p < 0,001$)).

Además de las limitaciones y las falencias del estudio, expresados por los mismos autores, me quedan otras dos preocupaciones: la primera es que las encuestas fueron iniciadas el 1 de abril, es decir, solo ocho días después de la orden de encierro por cuarentena y, por lo tanto, para las primeras encuestas se llevaban muy pocos días de encierro como para sacar conclusiones veraces, y la segunda es que los resultados no se discriminaron por estado de peso antes del encierro, en tanto que los obesos

probablemente se comportarán de manera distinta a los con peso normal.

Al leer este artículo y otros similares podría inferir que existen tres tipos de pacientes: los primeros son los que se " echaron a la locha", a estar sedentarios y a comer más de la cuenta, en especial productos ultraprocesados y comida rápida, y probablemente también se dedicaron a dormir más tiempo y a gastar más horas frente a pantallas. Eventualmente, el perfil de estas personas no es nuevo, sino que se agravó durante el encierro y podría decirse que "ya eran así" y que muchos de ellos tenían sobrepeso u obesidad, pero que, finalmente, con el encierro aumentaron más de peso. Los segundos son los que aprovecharon para cocinar más saludable, dejaron de consumir comidas rápidas, generalmente hipercalóricas y se propusieron realizar más actividad física en casa. Probablemente estas personas, desde antes de la pandemia, ya se cuidaban para mantener un buen peso y probablemente no eran obesas, o si acaso tenían un ligero sobrepeso. Quizás muchos de ellos durante el encierro mantuvieron su peso o, incluso, algunos pudieron haber bajado de peso. Finalmente, el tercer grupo son los que continuaron su rutina de alimentación y de actividad física sin mayores cambios a como lo hacían antes del aislamiento. Estos finalmente con el encierro mantuvieron su peso sin mayor variación.

Por supuesto que la pandemia nos expuso a una vida potencialmente más sedentaria y con mayores posibilidades de cambiar la forma de alimentarnos, además de generarnos estados de ansiedad y depresión que magnifican estos cambios, pero la actitud y la forma de comportarnos también determinan los resultados (2). Esto lo explicaré con una anécdota, por estos días uno de mis pacientes

me dijo: ¡Ay, doctor, por el confinamiento a causa de la pandemia he aumentado seis kilos! A esto le respondí: ¡Pues le cuento que yo, por lo contrario, he bajado seis kilos durante la pandemia! A lo que replicó: “pues vea que así es, pues uno de mis hijos que es deportista se ha puesto a hacer ejercicio en casa y si viera cómo anda de bien”. En conclusión, se sube, se baja o se mantiene el peso, no solo por las causas externas que le favorezcan, sino por la actitud personal y por lo que cada uno quiere para sí mismo, independientemente de las condiciones externas.

Hasta la fecha se han publicado multitud de artículos y metaanálisis de estos mismos que hacen referencia a este tema, con conclusiones similares: el encierro por la pandemia ha hecho que se modifiquen los HEVS en la población y esto ha llevado a que algunos bajen, otros suban y otros se queden con el mismo peso de siempre, con diferentes porcentajes entre uno y otro estudio. Quizás, las circunstancias de cada reporte son diferentes, muy en relación con la edad y el sexo de los encuestados o evaluados, el IMC previo de ellos y la cercanía con el momento de la confinación. Es de anotar que, en general, los niños y los jóvenes son los que más han aumentado de peso y que las personas de mayor edad, por lo contrario, en mayor proporción han reducido o mantenido el mismo peso, más notablemente las mujeres (2, 3, 4, 5).

A manera de información básica, varias situaciones en el área de la nutrición, extraídas del Ensin 2010 (6), son determinantes para el alto porcentaje de sobrepeso y obesidad en Colombia. Ellas son: entre personas de 5 a 64 años, uno de cada tres no consumen frutas diariamente; cinco de cada siete no consumen hortalizas o verduras diariamente; uno de cada siete no come carnes o huevos diariamente; uno de cada dos consume embutidos de forma semanal; uno de cada cuatro consume comidas rápidas semanalmente; uno de cada dos consume gaseosas o refrescos semanalmente; cuatro de cada nueve consumen alimentos de paquete semanalmente; uno de cada tres consume golosinas y dulces diariamente y una cuarta parte de los colombianos consumen alimentos en la calle semanalmente. El artículo de Rosero *et al.* no hace la relación de los alimentos consumidos por los encuestados durante el encierro, pero sí señala que

del grupo que aumentó peso, el 45,4 % refirió tener peores hábitos de alimentación comparado contra 3,6 % y 11,4 % en los grupos de disminución de peso o sin cambios, respectivamente ($p < 0,001$).

Con referencia a la actividad física, el Ensin 2015 informa que solo el 51,3% de los adultos colombianos cumplen con las recomendaciones de actividad física (7). De forma similar, en el artículo de Rosero *et al.*, el 52,3 % de los encuestados autorreportaron haber estado realizando algún tipo de actividad física durante este periodo de confinamiento, pero cabe señalar que el grupo que dijo que aumentó de peso también reportó realizar menos actividad física.

La obesidad es uno de los mayores factores de riesgo para sufrir COVID-19 y para padecer mayor morbilidad y mortalidad por la misma. Por lo tanto, es muy preocupante el incremento de peso que se ha producido de manera global en toda la población durante la pandemia, favorecido por los malos hábitos de alimentación y el sedentarismo. También preocupa que no solo se evidenció un aumento de peso durante el tiempo del encierro, sino que también se documentó durante el periodo posterior al confinamiento. (8).

Señalo que la estrategia para mejorar los parámetros de morbilidad y mortalidad por la pandemia de COVID-19 no se producirá únicamente con la vacunación. Se deben mejorar las condiciones de salud de la población y propender por la promoción activa de los HEVS, en especial la actividad física y la alimentación saludable. Más allá de la vacunación, la pandemia actual nos ha enseñado la importancia de las medidas preventivas en el estilo de vida. De hecho, un estilo de vida físicamente activo previene la inmunosenescencia a través de varios mecanismos. Los confinamientos, el distanciamiento, y la buena higiene son necesarios, pero también lo es la actividad física, que no solo es segura, sino que tiene un papel preventivo potencial, especialmente para los grupos más vulnerables (9).

Iván Darío Escobar Duque

Instituto de Diabetes y Endocrinología
Bogotá, Colombia

Correo electrónico: ivan_escobard@yahoo.com

Referencias

- [1] Rosero-Olarte FO, Pantoja D, Builes-Barrera CA, Ibarra-Jurado JC. Cambios en el peso corporal, la actividad física y el estilo de vida durante el confinamiento obligatorio por COVID-19 en Colombia: una encuesta en línea. *Rev Col End.* 2021; 8(2):e710. DOI: <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.710>
- [2] Chew HS, López V. Global Impact of COVID-19 on Weight and Weight-Related Behaviors in the Adult Population: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1876. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18041876>
- [3] Lange SJ, Kompaniyets L, Freedman DS, Kraus EM, Porter R, Blanck HM, *et al.* Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2–19 Years - United States, 2018–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(37):1278–83. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7037a3>
- [4] Bakaloudi DR, Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Chourdakis M. Impact of the first COVID-19 lockdown on body weight: A combined systematic review and a meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.015>
- [5] He M, Xian Y, Lv X, He J, Ren Y. Changes in Body Weight, Physical Activity, and Lifestyle During the Semi-lockdown Period After the Outbreak of COVID-19 in China: An Online Survey. *Dis Med Public Health Prep.* 2021;15(2):e23–8. DOI: <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.237>
- [6] Profamilia, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, ENSIN-2010 [Internet]. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resumenfi.pdf>
- [7] Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia ENSIN-2015 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/ensin-colombia-2018.pdf>
- [8] Bhutani S, van Dellen MR, Cooper JA. Longitudinal Weight Gain and Related Risk Behaviors during the COVID-19 Pandemic in Adults in the US. *Nutrients.* 2021;13(2):671. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020671>
- [9] Valenzuela PL, Simpson LJ, Castillo-García A, Lucia A. Physical activity: A coadjuvant treatment to COVID-19 vaccination? *Brain Behav Immun.* 2021 *my.*;94:1–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.03.003>

Artículo original

Determinación de los niveles de cortisol salival en niños escolares y adolescentes sanos

Vanessa Garzón Ruiz  ¹, Clemencia Pérez Betancur ², Verónica Abad Londoño ³

¹Universidad CES, Medellín, Colombia

²Hospital Infantil Santa Ana; Universidad CES, Medellín, Colombia

³Hospital Pablo Tobon Uribe; Clínica Integral de Diabetes; Abad Laboratorio, Medellín, Colombia

Cómo citar: Garzón Ruiz V, Pérez Betancur C, y Abad Londoño V. Determinación de los niveles de cortisol salival en niños escolares y adolescentes sanos. Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab. 2021;8(2):e711. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.711>

Recibido: 19/May/2020

Aceptado: 28/Sept/2021

Publicado: 4/Nov/2021

Resumen

Objetivo: determinar los valores de cortisol salival en un pequeño grupo de escolares y adolescentes sanos entre los 6 y 18 años de edad de Medellín y determinar su relación con el ciclo circadiano según la hora de toma de la muestra.

Introducción: el cortisol salival es un ultrafiltrado del cortisol plasmático y refleja los niveles biológicamente activos, este sigue la variación circadiana del cortisol sérico, encontrando los niveles más altos en la mañana y más bajos a media noche.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo en el que se incluyeron escolares y adolescentes sanos entre 6 y 18 años de edad. Se recolectaron en cada niño dos muestras de saliva, la primera a las 8:00 horas y la segunda a las 23:00 horas de un mismo día. Las muestras fueron procesadas por inmunoensayo enzimático (EIA-ELISA) en Abad Laboratorio de Medellín. Se utilizó el método estadístico de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para determinar normalidad. Para la presentación de resultados se utilizaron las medidas de tendencia central y dispersión según normalidad de la variable.

Resultados: se analizaron los datos de 31 individuos. El 51.6 % de la población fueron hombres. La edad promedio fue de 11.26 años (± 3.4) y el IMC promedio fue de 18.1 kg/m² (± 2.8). Respecto a los niveles de cortisol salival, se obtuvo una mediana de 4.39 ng/ml (RIQ 2.76-6.98) de cortisol salival a las 08:00 a.m.; y para el nivel del cortisol a las 11:00 p.m. se obtuvo una mediana de 0.51 ng/mL (RIQ 0.41-0.84). No hubo diferencias significativas por sexo.

Conclusión: el promedio de los valores de cortisol salival en el grupo de escolares y adolescentes sanos de Medellín está dentro de los valores de referencia reportados en estudios internacionales, por lo que se recomienda para el diagnóstico y seguimiento de estados de hiper/hipocortisolismo.

Palabras clave: cortisol en saliva, hipercortisolismo, síndrome Cushing, insuficiencia adrenal, glucocorticoides.

 **Correspondencia:** Vanessa Garzón-Ruiz, Calle 10A #22-04, Universidad CES, Medellín, Colombia.
Correo-e: vaneg_8888@hotmail.com

Determination of salival cortisol levels in healthy schoolchildren and adolescents

Abstract

Objective: To determine salivary cortisol values in a small group of healthy schoolchildren and adolescents between the ages of 6-18 in the city of Medellín and determine their relationship with the circadian cycle according to the time of sampling.

Introduction: Salivary cortisol is an ultrafiltrate of plasma cortisol and reflects biologically active levels, this follows the circadian variation of serum cortisol, finding the highest levels in the morning and lower levels at midnight.

Methods: A descriptive observational study was carried out in which healthy schoolchildren and adolescents between 6 and 18 years of age were included. Two samples of saliva were collected in each child, the first at 8:00 a.m. and the second at 23:00 a.m. on the same day. The samples were processed by enzymatic immunoassay (EIA-ELISA) in Abad laboratory of the city of Medellín. The statistical method of Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk was used to determine normality. For the presentation of results, the measures of central tendency and dispersion were used according to the normality of the variable.

Results: Data from 31 individuals were analyzed. 51.6 % of the population were men. The average age was 11.26 years (\pm 3.4) and the average BMI was 18.1 kg/m² (\pm 2.8). With respect to cortisol levels, the cortisol level at 08:00 a.m. a median of 4.39 ng/ml was obtained (RIQ 2.76-6.98); and for the cortisol level at 11:00 p.m., a median of 0.51 ng/ml (RIQ 0.41-0.84) was obtained. There were no significant differences by sex.

Conclusion: The average salivary cortisol values in the group of healthy schoolchildren and adolescents in the city of Medellín are within the reference values reported in international studies, so it is recommended for the diagnosis and monitoring of hyper / hypocortisolism.

Key words: Salivary cortisol, hypercortisolism, Cushing syndrome, Adrenal insufficiency, Glucocorticoids.

Destacados

- El comportamiento fisiológico del eje ACTH-cortisol es cíclico con la vigilia-sueño; el cortisol salival a.m. es más alto que el cortisol salival p.m.
- Las mediciones de cortisol salival son una propuesta precisa de la variabilidad matutina y nocturna del cortisol y ayudan a los diagnósticos tanto de hipercortisolismo como de insuficiencia adrenal.

Introducción

La liberación de cortisol es pulsátil y está sujeta a estimulación directa por la liberación de la hormona adrenocorticotropica (ACTH) desde la hipófisis anterior (1), sigue un ritmo circadiano sensible a la luz, el sueño, el estrés y la enfermedad. La ACTH se secreta con un ritmo de niveles más altos al despertar, los cuales caen paulatinamente a lo largo del día, alcanzando valores nadir en la noche (2). Cuando hay autonomías en la secreción (síndrome de Cushing) el ritmo de esta desaparece, por lo tanto la caída nocturna de estas hormonas alrededor de la media noche no se da (3,4). El cortisol salival es un ultrafiltrado del cortisol plasmático, que refleja al difundir libremente en la saliva los niveles biológicamente activos del cortisol. Este sigue la variación circadiana de cortisol sérico,

con los niveles más altos en la mañana (1.0-11.3 ng/ml a las 8:00 horas) y lo más bajos a media noche (menor de 1 ng/ml a las 23 horas) (5). Su concentración es independiente de la tasa de flujo salival (6,7).

Debido a que en el síndrome de Cushing existe una pérdida del patrón diurno normal de la secreción del cortisol, se encuentran valores anormalmente elevados durante la media noche, horario en la que normalmente los niveles están bajos (8,9). Actualmente los protocolos están diseñados en mediciones de cortisol a las 8 a.m. y 4 p.m., por lo que no se refleja la fisiología normal del cortisol; sin embargo, estos son los horarios disponibles en la mayoría de laboratorios ambulatorios. Ante la dificultad de tomar una muestra de cortisol sanguínea durante este horario, el cortisol salival se convierte en una buena alternativa para realizar

su diagnóstico, con una excelente sensibilidad (100 %) y especificidad (96 %) (8,9). Por otra parte, su medición en la mañana puede ser útil en combinación con la prueba de estímulo de ACTH para detectar insuficiencia adrenal, como también para monitorear el tratamiento con glucocorticoides de pacientes con hiperplasia adrenal congénita (10,11). Así su medición en el momento apropiado permite elucidar la presencia de patologías del eje y su localización (12).

Es importante mencionar que los niveles de cortisol pueden verse modificados tanto por situaciones fisiológicas, como el ejercicio, la fase del ciclo menstrual, el embarazo y la lactancia materna; como por situaciones patológicas, como el sobrepeso, la obesidad, la ansiedad, la depresión y el síndrome de déficit de atención e hiperactividad. Factores que hay que tener en cuenta a la hora de su interpretación (13-16).

Aunque si bien los valores de cortisol salival están estandarizados en niños y adultos en la literatura internacional, no se han realizado estudios a nivel nacional que permitan conocer los valores normales en niños y adolescentes sanos, por lo que el objetivo de este estudio es ver estos valores y determinar su relación con el ciclo circadiano, según la hora de toma de la muestra en Medellín, en un grupo pequeño de niños sanos. Además, se pretende describir las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada, y determinar su relación con los valores de cortisol salival.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo prueba piloto, en el que se incluyeron escolares y adolescentes sanos entre 6 y 18 años de Medellín (Colombia), durante el año 2017-2018.

La muestra poblacional se obtuvo mediante difusión del estudio para voluntarios sanos en diferentes sitios de Medellín, como unidades residenciales, escuelas de baile y hogares infantiles; mediante la realización de una encuesta que tenía como finalidad aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Se consideró como niño sano aquel ser con completo bienestar físico, mental y social, excluyéndose del estudio todos pacientes con cualquier antecedente patológico, niños con

sobrepeso y obesidad; quienes hubieran estado enfermos cuatro semanas antes de la recolección de la muestra; uso de esteroide sistémico o inhalado durante las últimas cuatro semanas, o aquellos con consumo crónico; deportistas de alto rendimiento; adolescentes con anticonceptivos orales, en embarazo o en periodo de lactancia materna; consumo de cigarrillo, alcohol u otras sustancias alucinógenas; rechazo a la toma de la muestra bajo condiciones mencionadas o rechazo a participar en el estudio.

Una vez realizada la encuesta y con el fin de definir si el paciente cumplía con todos los requisitos, se entregó a cada adulto responsable una guía sobre la manera correcta de recolectar y almacenar la muestra de cortisol salival, con el fin de obtener una muestra confiable. Se indicó a cada responsable que debía lavarse las manos antes de abrir el recipiente, el pitillo colocarlo en la lengua, rotándolo por encima y por debajo de la misma por dos minutos aproximadamente, con el fin de estimular la secreción de saliva. Antes de recolectar la saliva se indicó enjuagar la boca con agua fría, sin cepillarse los dientes, comer o beber como mínimo dos horas previas a la toma de la muestra. En un tiempo no mayor a cinco minutos se debía depositar la saliva en el recipiente a través del pitillo y taparlo herméticamente, posteriormente ponerlo en el congelador, para ser recogido al día siguiente por el investigador encargado y ser llevado a Abad Laboratorio, en una nevera portátil de icopor que mantuviera una temperatura aproximadamente de 4°C. Una vez llevadas a Abad laboratorio, permanecieron en el congelador bajo una temperatura de -20°C, con un tiempo máximo de permanencia en el congelador de seis meses.

Se recolectó en cada niño dos muestras de saliva usando el vial de saliva. La primera muestra se recogió a las 8:00 a.m. y la segunda a las 11:00 p.m. del mismo día. Las muestras fueron analizadas en Abad Laboratorio, usando el inmunoensayo enzimático comercial (EIA-ELISA) (LDN Immunoassays and services CORTISOL SALIVA ELISA, Germany).

Para procesar el total de las muestras, se realizó en dos ocasiones el procesamiento; en cada uno se incluyeron dos controles, uno alto y otro bajo, como parte de la validación de la prueba y curva de calibración.

Una vez se determinó que el niño cumplía con todos los criterios de inclusión, se procedió a firmar el consentimiento informado por el adulto responsable del niño; se explicaron los posibles riesgos, que básicamente consistían en trauma gingival de forma accidental con el pitillo y los fines investigativos del procedimiento. Todo lo anterior adherido a las normas de la declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética de Abad Laboratorio.

Se utilizó el método estadístico de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para determinar normalidad de la variable. Para la presentación de resultados se utilizaron las medidas de tendencia central y dispersión, según normalidad de la variable. El índice de masa corporal y la edad se consideraron variables de distribución normal, por lo que se presentó con

medidas de media y desviación estándar; por el contrario, los valores de cortisol se consideraron variables no normales, por lo que se presentó con medidas de mediana y rango intercuartílico.

Resultados

De los 40 individuos seleccionados se analizaron los datos de 31 individuos que cumplían los criterios de inclusión y una correcta recolección de la muestra. De los nueve que se excluyeron, seis tuvieron por lo menos una de las dos muestras insuficiente (definiéndose como insuficiente menos de 1 cc de saliva por muestra); tres tuvieron muestras no satisfactorias, dos por contaminación con esputo y la otra por contaminación con crema dental, motivo por lo cual no fueron procesadas (figura 1).

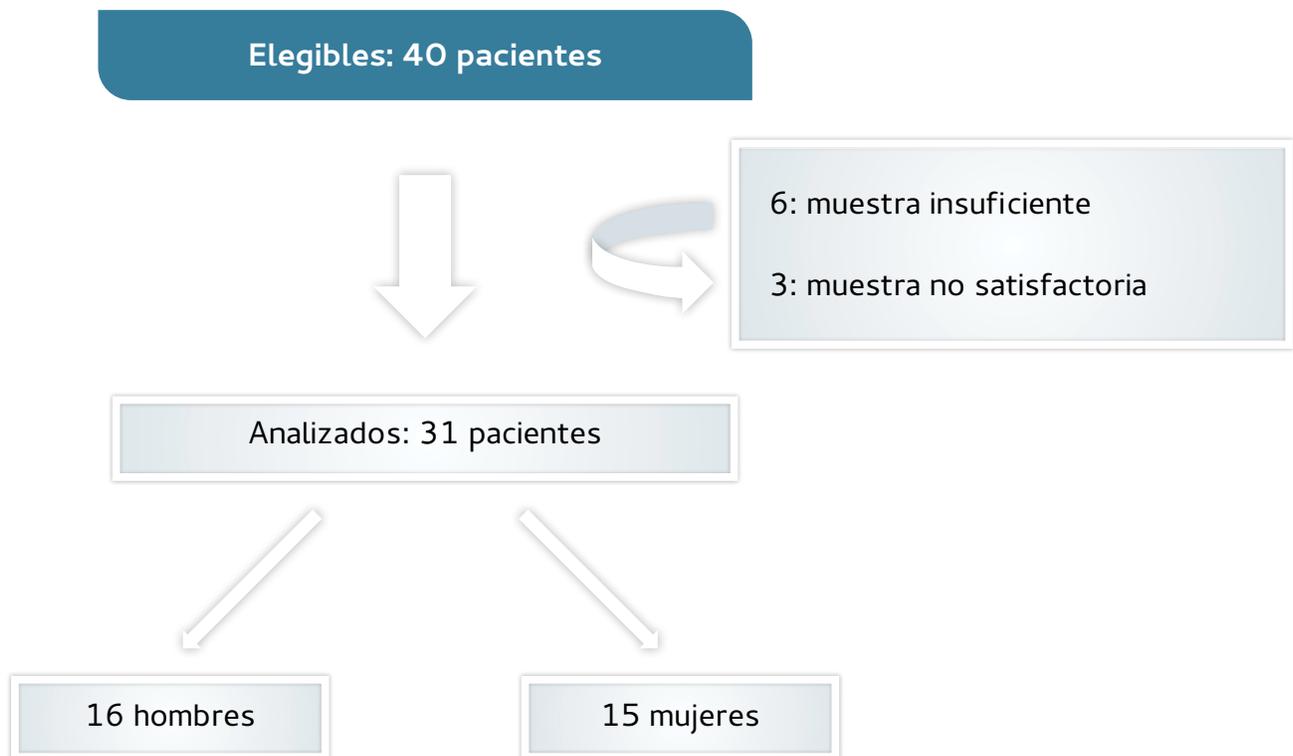


Figura 1. Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio

Fuente: elaboración propia.

De los individuos analizados, el 51.6 % de la población fueron hombres y el 48.4 % fueron mujeres. La edad promedio fue de 11.26 años (± 3.4) y el IMC promedio fue 18.1 kg/m² (± 2.8). Respecto al nivel de cortisol, a las 08:00 a.m. se obtuvo una mediana de 4.3 ng/ml (RIQ 2.7-6.9), con un valor mínimo de 1.12 ng/ml y un valor máximo de 12.7 ng/ml; a las 11:00 p.m. se obtuvo una mediana de 0.51 ng/dl (RIQ 0.4-0.8), con un valor mínimo de 0.22 ng/ml y un valor máximo de 4.49 ng/ml (tabla 1).

En las niñas se encontró una mediana del nivel de cortisol a las 08:00 a.m. de 4.02 ng/mL (RIQ 2.73-4.58), mientras que la mediana del nivel de

cortisol a las 11:00 p.m. fue de 0.52 ng/mL (RIQ 0.52-0.79) (tabla 2).

En los niños se encontró una mediana del nivel de cortisol a las 08:00 a.m. de 4.7 ng/mL (RIQ 3.42-7.04), mientras que la mediana del nivel de cortisol a las 11:00 p.m. fue de 0.50 ng/mL (RIQ 0.41-0.97) (tabla 3).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el IMC y los valores de cortisol a las 8:00 horas y 23:00 horas.

Cuando se realizó la correlación de las variables cuantitativas (edad e IMC) con la variable cualitativa (sexo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (figura 2).

Tabla 1. Datos demográficos y resultado de cortisol salival

	Media	Mediana	Desviación estándar	Rango intercuartílico
Edad	11.26	11.00	3.38	11.0 (8.0-14.0)
Valor cortisol (ng/ml) 8:00 a.m.	5.05	4.39	2.88	4.39 (2.76-6.98)
Valor cortisol (ng/ml) 11:00 p.m.	0.81	0.51	0.87	0.51 (0.41-0.84)
IMC	18.10	17.80	2.57	17.8 (16.2-19.1)

Fuente: elaboración propia

Tabla 2. Resultado cortisol salival en niñas

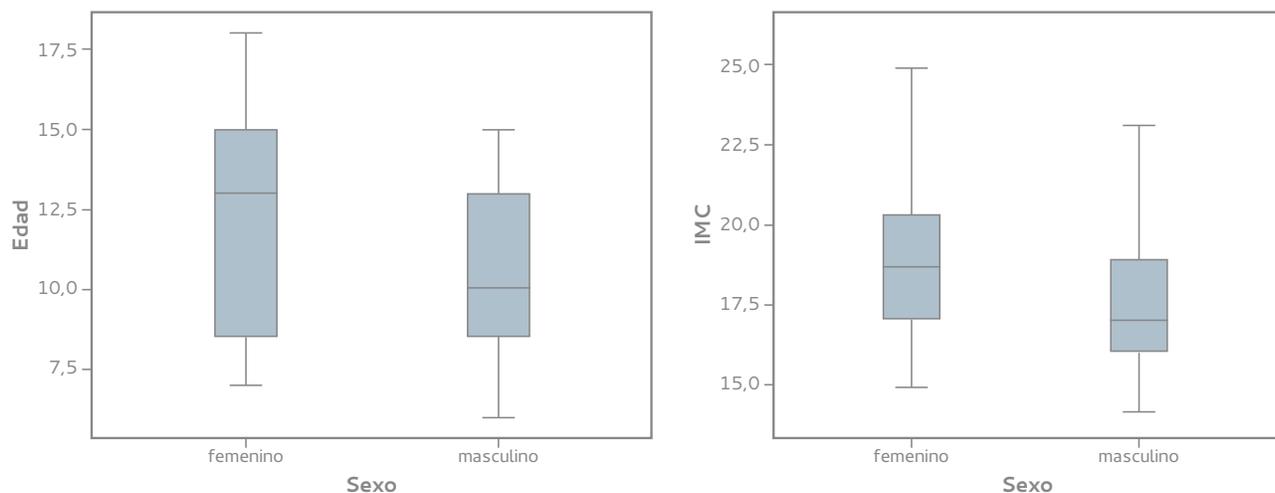
	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango intercuartílico
Valor cortisol (ng/ml) 8:00 a.m.	4.02	1.12	10.83	2.73-4.58
Valor cortisol (ng/ml) 11:00 p.m.	0.52	0.31	3.0	0.46-0.79

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Resultado cortisol salival en niños

	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango intercuartílico
Valor cortisol (ng/ml) 8:00 a.m.	4.47	2.42	12.69	3.42-7.04
Valor cortisol (ng/ml) 11:00 p.m.	0.50	0.22	4.49	0.41-0.97

Fuente: elaboración propia.

**Figura 2.** Correlación variables cuantitativas (edad e IMC) con variable cualitativa (sexo)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Las mediciones de cortisol salival son una propuesta precisa de la variabilidad matutina y nocturna del cortisol que ayudan a los diagnósticos tanto de hipercortisolismo como de insuficiencia adrenal (17-19).

En todos los pacientes se encontró el patrón del ritmo circadiano típico del cortisol, encontrando los valores mayores en las horas de la mañana con caída de estos en las horas de la noche, con niveles que se encuentran dentro de los valores de referencia

reportados por la literatura internacional (5). Esta prueba en saliva es una muy buena opción para evitar el dolor del chuzón, especialmente en pediatría.

Algunos estudios han reportado niveles de cortisol más altos en la mañana en niñas (20); sin embargo, en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Diferentes estudios han reportado que los niños con sobrepeso y obesidad presentan niveles diurnos de cortisol salival más bajos, comparándolos con los de niños con un peso normal (21). Sin embargo, otros estudios han

reportado una correlación débil, pero positiva, entre la secreción de cortisol sérico total y el índice de masa corporal en niñas, encontrado mayores niveles de cortisol a medida que aumenta el índice de masa corporal. En el presente estudio no se encontró correlación estadísticamente significativa entre el IMC y los valores de cortisol salival; sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los niños tenían un IMC adecuado para el sexo y la edad, por lo que se requiere realizar otro estudio que incluyan pacientes con peso bajo, sobrepeso y obesidad, para evaluar correlación entre los niveles de cortisol salival e IMC en este grupo de pacientes.

Similar al presente estudio, una investigación realizada en Santiago de Chile (22) tuvo como objetivo evaluar el ritmo circadiano de cortisol en muestra salival en pacientes con y sin síndrome de Cushing, y en pacientes con depresión, a las 8:00 horas, 15:00 horas y 23:00 horas, con el fin de establecer valores de referencia en una muestra de individuos adultos entre 18 y 75 años, usando el inmunoensayo enzimático como método de análisis. En los pacientes sin síndrome de Cushing, ni depresión se cumplió el patrón del ritmo circadiano típico del cortisol, con niveles mayores a las 8:00 horas y niveles menores a las 23:00 horas. Por otro lado, reportaron valores de cortisol salival superior al rango de la normalidad a las 23:00 horas en pacientes con diagnóstico de depresión y síndrome de Cushing.

Es importante anotar que actividades como comer o beber dos horas antes de la recolección de la muestra, la contaminación con sangre durante el cepillado dental, la realización de enjuagues bucales y ejecutar actividades psicoestimulantes pueden elevar la concentración de cortisol salival, factores que fueron fundamentales a la hora de excluir a nueve de los 40 pacientes seleccionados inicialmente.

De igual forma, es importante tener en cuenta que hay diferentes factores que pueden afectar la interpretación de resultados. En el presente estudio un paciente presentó un valor superior al rango normal en el cortisol de la mañana (12.69 ng/mL) y dos pacientes presentaron valores más altos del rango normal en el cortisol de la media noche (3 ng/mL y 4.49 ng/mL), tras interrogar a

sus familias se encontraron eventos escolares que no estaban previstos.

Por último, se considera necesario a un futuro realizar un estudio con mayor número de pacientes, en el que se realice medición tanto de cortisol sérico como salival para determinar su correlación.

Conclusión

El comportamiento fisiológico del eje ACTH-cortisol es cíclico con la vigilia-sueño, este estudio confirma que el cortisol salival a.m. es más alto que el cortisol salival p.m. en el grupo estudiado de escolares y adolescentes sanos, por lo que puede constituirse como una prueba alternativa para el diagnóstico y seguimiento de estados de hipercortisolismo e hipocortisolismo ya que fisiológicamente se toman en los horarios de máxima secreción y nadir del cortisol.

Conflictos de intereses

La Dra. Verónica Abad Londoño: directora científica de Abad Laboratorio. Biosciences y Abad Laboratorio aportaron los kits de cortisol salival para la recolección de las muestras y fue en Abad Laboratorio donde se procesaron las muestras. Los autores no tienen conflictos de interés.

Agradecimientos

A Biosciences y al personal de Abad Laboratorio.

Financiación

Abad Laboratorio.

Referencias

- [1] Stefanie Hahner, R J. Ross, Wiebke Arlt, IB, *et al.* Adrenal insufficiency, *Nature Reviews Disease Primers* 7, 19 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00252-7>
- [2] Ghizzoni L, Cappa M, Chrousos G, Loche S, Maghnie M (eds): Update on the Corticomedullary Interaction in the Adrenal

- Gland Pediatric Adrenal Diseases. *Endocr Dev.* Basel, Karger, 2011; 20: 28-37. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-9644-2>
- [3] Cardoso E, Arregger A, Tumilasci O, Contreras L. Diagnostic value of salivary cortisol in Cushing's syndrome (CS). *Clinical Endocrinology* (2009); 70(4): 516-521. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03381.x>
- [4] Nieman L, Biller B, Findling J, Newell-Price J, Savage M, Stewart P, *et al.* The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2008); 93(5): 1526-1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
- [5] Endocrinology. Values & S.I. Unit Conversion Tables. November 25, 2016 | Author: Milton Hancock | página 17.
- [6] Nieman L. Measurement of cortisol in serum and saliva. Up to Date, 1-12. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/measurement-of-cortisol-in-serum-and-saliva>; 2013. Last literature review version 19.3.
- [7] Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin N Am*; (2012); 41(4):793-803. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.08.002>
- [8] Jason Klein, P, Vuguin, SH. Cushing Syndrome. *Pediatrics In Review* 2014;35(9):405-407. <https://doi.org/10.1542/pir.35-9-405>
- [9] Adrenal Insufficiency Moises Auron and Nouhad Raissouni *Pediatrics in Review* March 2015;36(3):92-103. <https://doi.org/10.1542/pir.36-3-92>
- [10] Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone Kinetics in Saliva after Oral Administration of Hydrocortisone in Children and Young Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency Michael Gro'' Schl, Manfred Rauh, and Helmuth G. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(3):1200-1204. <https://doi.org/10.1210/jc.87.3.1200>
- [11] Subjective Stress, Salivary Cortisol, and Electrophysiological Responses to Psychological Stress Mingming Qi1, Heming Gao2, Lili Guan1, Guangyuan Liu1,3* and Juan Yang1 *Front. Psychol.*, 2016 (7) artículo 229.
- [12] Social Stress Increases Cortisol and Hampers Attention in Adolescents with Excess Weight: Verdejo-Garcia A, Moreno-Padilla M, Garcia-Rios MC, Lopez-Torrecillas F, Delgado-Rico E, Schmidt-Rio-Valle J, *et al.* (2015). *PLoS ONE* 10(4): e0123565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123565>
- [13] Ma D, Serbin LA, Stack DM. How children's anxiety symptoms impact the functioning of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis over time: A cross-lagged panel approach using hierarchical linear modeling. *Dev Psychopathol.* 2019;31(1):309-323. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001870>
- [14] Schorr M, Lawson E, Dichtel L, Klibanski A, Miller K. Cortisol measures across the weight spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3313-21. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2078>
- [15] Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract. Res. Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):795-801. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.008>
- [16] Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* 2007;383(1-2):30-40. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.04.011>
- [17] Michels N, Sioen I, De Vriendt T, Huybrechts I, Vanaelst B, De Henauw S. Children's morning and evening salivary cortisol: pattern, instruction compliance and sampling confounders. *Horm. Res. Paediatr.* 2012;77:27-35. <https://doi.org/10.1159/000334412>
- [18] Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J. Salivary cortisol and

- dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology*; (2004);29:125-140. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00150-6)
- [19] Kjölhede E, Gustafsson P, Gustafsson P, Nelson N. Overweight and obese children have lower cortisol levels than normal weight children. *Acta Paediatrica* (2014);103(3): 295-9. <https://doi.org/10.1111/apa.12499>
- [20] Sondejker F, Ferdinand R, Oldehinkel A, Veenstra R, Tiemeier H, Ormel J, Verhulst F. Disruptive behaviors and HPA-axis activity in young adolescent boys and girls from the general population. *J Psychiatr Res.* 2007;41(7):570-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.04.002>
- [21] Kiess W, Meidert A, Dressendorfer RA, Schriever K, Kessler U, König A, *et al.* Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatr. Res.* (1995);37(Pt 1):502-6. <https://doi.org/10.1203/00006450-199504000-00020>
- [22] M. Lépéz, *et al.* Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile, *Rev. Med. Chile* (2010);138:168-174. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000200004>



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

Patrones de práctica clínica en la enfermedad de Graves en Colombia

Diego Armando Perdomo-Parrado ¹, Carlos Esteban Builes-Montaño  ²,

Jorge Hernando Donado-Gomez ²

¹EPS Sanitas, Bogotá, Colombia

²Hospital Pablo Tobón Uribe; Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Perdomo-Parrado DA, Builes-Montaño CE, Donado-Gómez JH. Patrones de práctica clínica en la enfermedad de Graves en Colombia. J88 2021;8(2):e709. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.709>

Recibido: 18/Feb/2021

Aceptado: 29/Sept/2021

Publicado: 15/Oct/2021

Resumen

Contexto: la principal causa de hipertiroidismo en el mundo es la enfermedad de Graves, cuya incidencia viene en aumento. En Colombia se asume una epidemiología de la enfermedad similar a la de otros países con la suficiencia de yodo y en otras latitudes se han reportado diferencias entre los especialistas encargados del diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Graves.

Objetivo: se realizó una encuesta nacional basada en casos clínicos hipotéticos para conocer las conductas de los endocrinólogos colombianos en el tratamiento de la enfermedad de Graves.

Metodología: la encuesta estuvo basada en un servicio de manejo en la web y fue aplicada a médicos especialistas en Endocrinología adscritos a la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE). El porcentaje de respuestas se obtuvo individualmente para cada pregunta usando el número de los participantes que la respondieron en el denominador.

Resultados: de los endocrinólogos contactados, el 36% respondió la encuesta. Sobre esta población y al momento del diagnóstico, la mayoría repetiría la medición de TSH y T4 libre (83% y 81% respectivamente), el 61% solicitaría una gammagrafía tiroidea con tecnecio y la mayoría de los encuestados utilizarían beta bloqueadores asociados a antitiroideos como una primera línea de tratamiento y, en todos los casos, el antitiroideo seleccionado fue el metimazol. Una proporción importante de los encuestados haría seguimiento con hemograma o pruebas de función hepática aparte de las pruebas de función tiroidea y una cantidad no despreciable de pacientes serían tratados por parte de su médico con antitiroideos por un periodo inferior a un año.

Conclusiones: este estudio sugiere el estado actual del tratamiento de la enfermedad de Graves en Colombia por parte de los especialistas en Endocrinología, el cual en la mayoría de los aspectos sigue las recomendaciones de las guías de tratamiento publicadas en otros países. Algunas conductas distan de las recomendaciones basadas en la evidencia y esto pudiera exponer a los pacientes con enfermedad de Graves a riesgos innecesarios o imponer costos adicionales. Por último, algunas de las prácticas reportadas están influenciadas por condiciones del sistema de salud colombiano o por disponibilidad, lo cual sugiere que deberían desarrollarse guías locales adaptadas a estas peculiaridades.

Palabras clave: enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves, embarazo, encuesta, Colombia.

 **Correspondencia:** Carlos E. Builes Montaño, Hospital Pablo Tobón Uribe, calle 78b #69-240, Medellín, Colombia. Correo-e: cbuiles@hptu.org.co

Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease in Colombia

Abstract

Introduction: The main cause of hyperthyroidism in the world is Graves' disease and its incidence is rising. In Colombia, the epidemiology of Graves' disease has been assumed to be like that of other countries with iodine sufficiency. In other regions, differences have been reported between specialists in the diagnosis and treatment of Graves' disease.

Purpose: A national survey was conducted based on hypothetical clinical cases to know the decisions of Colombian endocrinologists in the treatment of Graves' disease.

Methodology: Survey based on a web management service applied to specialists in endocrinology members of the Colombian Association of Endocrinology. The percentage of responses was obtained individually for each question, using the number of respondents in the denominator.

Results: Of the contacted endocrinologist 36% answered the survey. At the time of diagnosis most would repeat the measurement of TSH and free T4 (83% and 81%, respectively). 61% would request a thyroid scan with technetium. Most of the respondents would use beta blockers associated with an antithyroid as the first line of treatment and in all cases the selected antithyroid was methimazole. A significant proportion of respondents would follow up with a blood count or liver function tests besides than thyroid function tests. A non-negligible number of patients would be treated by their physician with antithyroid for a period of less than one year.

Conclusions: This study suggests the current treatment state of Graves' Disease in Colombia by specialists in endocrinology, which in most aspects follow the recommendations of the guidelines published in other countries. Some behaviors are far from evidence-based recommendations and this could expose patients with Graves' disease to unnecessary risks or impose additional costs to the healthcare system. Some of the reported practices are influenced by conditions of the Colombian health system or availability, which suggests that local guides adapted to these peculiarities should be developed.

Keywords: Graves' disease, Graves' Ophthalmopathy, pregnancy, survey, Colombia.

Destacados

- La adherencia de los endocrinólogos encuestados a las guías internacionales sobre del tratamiento de la enfermedad de Graves es aceptable, principalmente con respecto al tratamiento farmacológico y a su duración.
- La realización de anticuerpos anti receptor de TSH (TrAbs) es baja, posiblemente por problemas de disponibilidad, costos y por no estar incluidos en el sistema de salud (hasta el año 2021).
- Se debe evaluar la posibilidad de generar guías de práctica clínica locales o adaptar las internacionales ya existentes que tengan en cuenta las condiciones propias del país.

Introducción

La principal causa de hipertiroidismo en el mundo es la enfermedad de Graves, la cual explica alrededor del 80% de los casos (1). La prevalencia del hipertiroidismo se ha estimado entre el 0,8% y el 1,3% (2, 3), la incidencia viene en aumento y actualmente se encuentra entre 24 y 93 casos por cada 100.000 habitantes/año, aproximadamente, en áreas yodo suficientes (4). En Colombia no tenemos datos de prevalencia o incidencia del hipertiroidismo ni de la enfermedad de Graves, pero se asume que es semejante a la de otros países con suficiencia en la ingesta de yodo. Las últimas recomendaciones locales en el tratamiento del

hipertiroidismo y de la enfermedad de Graves datan de 1998 (5).

En regiones donde existen guías para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Graves (6, 7) se han documentado marcadas diferencias acerca de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas realizadas por los especialistas a cargo del tratamiento de esta entidad (8-10).

Los autores se plantearon la realización de una encuesta nacional para investigar las conductas de los endocrinólogos con respecto al diagnóstico y el tratamiento de enfermedad de Graves, basados en casos clínicos hipotéticos que han sido utilizados en otros países y evaluar si las conductas se ajustan a las recomendaciones basadas de la evidencia actual.

Materiales y métodos

Tipo de estudio: se realizó una encuesta basada en el servicio de Survey Monkey. El caso índice (una mujer de 42 años con enfermedad de Graves no complicada) es el mismo que ha sido utilizado en las tres encuestas anteriormente mencionadas y se encuentra en el suplemento 1, esta encuesta además incluye dos variaciones que corresponden a una paciente con oftalmopatía de Graves y a una paciente con planes de embarazo en los próximos 6-12 meses. El cuestionario incluyó 33 preguntas de selección múltiple con respecto al caso clínico y a las variantes en las cuales se intentó evitar el uso de palabras que pudieran influenciar las respuestas. Antes de hacer pública la encuesta, los investigadores discutieron la versión final con algunos endocrinólogos para probar su comprensibilidad. La encuesta se diseñó para ser respondida en menos de 15 minutos y se incluyeron algunas preguntas acerca de características demográficas de los encuestados.

Población: médicos especialistas en Endocrinología adscritos a la ACE, quienes fueron contactados a través del correo electrónico registrado en la base de datos de la asociación y que incluía un enlace a la encuesta; además, a través de la ACE se enviaron recordatorios frecuentes por el mismo medio. La encuesta estuvo abierta entre el 1ero de noviembre del 2016 al 31 de marzo del 2017.

Recolección de datos: las respuestas fueron recolectadas y almacenadas de forma anónima por el *software* del servicio de encuestas. Los intentos repetidos de contestar la encuesta desde una misma IP fueron bloqueados por el mismo *software*. Luego se extrajeron los datos de las respuestas a la encuesta por parte de especialistas en otros países (10).

Análisis estadístico: un resumen estadístico para cada una de las preguntas se obtuvo a través del *software*: no todos los participantes respondieron todas las preguntas, por lo que el porcentaje de respuestas se obtuvo individualmente para cada pregunta, usando el número de los participantes que las respondieron en el denominador. La comparación de los resultados obtenidos en esta encuesta con las respuestas de las encuestas previas se realizó mediante la prueba de x². Para

todo el análisis estadístico se utilizó el *software* Epidat versión 4.2®.

Resultados

Encuesta sobre el tratamiento y el diagnóstico de la enfermedad de Graves

Se contactó al total de los endocrinólogos adscritos a la ACE (162 miembros), de ellos respondió la encuesta solo el 36% (58/162) y de estos, el 85% (50/58) contestó todas las preguntas, la mayoría de los encuestados se desempeñan como endocrinólogos en dos ciudades: Bogotá (37,3%) y Medellín (25,5%). La mayoría de quienes contestaron (52,9%) comenzaron su ejercicio como endocrinólogos después del año 2000. El 77,4% de los encuestados trata a más de 10 pacientes con enfermedad de Graves al año.

Evaluación diagnóstica en el caso índice

El 80% de los encuestados repetirían la medición de TSH y T4 libre (83% y 81% respectivamente). El 35,6% solicitarían anticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO) y el 17% pediría antitiroglobulina (anti-TG) y el 20,3% solicitaría anticuerpos específicos de la enfermedad de Graves (TBII, TSI, agrupados como TrAbs). Los encuestados solicitarían paraclínicos adicionales incluyendo hemograma (47,5%), perfil hepático basal (39%) y electrolitos séricos con creatinina (10,2%) (figura 1).

Respecto a las imágenes diagnósticas, el 61% solicitaría una gammagrafía tiroidea con tecnecio (Tc) y las imágenes funcionales con radioyodo (123I o 131I) solo serían solicitadas por el 6,8% de los encuestados, además el 33,9% consideraría la realización de una ecografía de tiroides (figura 2).

Tratamiento

Primera línea de tratamiento en el caso índice

El 91,9% de los encuestados utilizaría beta bloqueadores y de estos el más utilizado sería el propranolol (92,6%). La mayoría consideraría una frecuencia cardíaca objetivo menor a 90 latidos por minuto (80%).

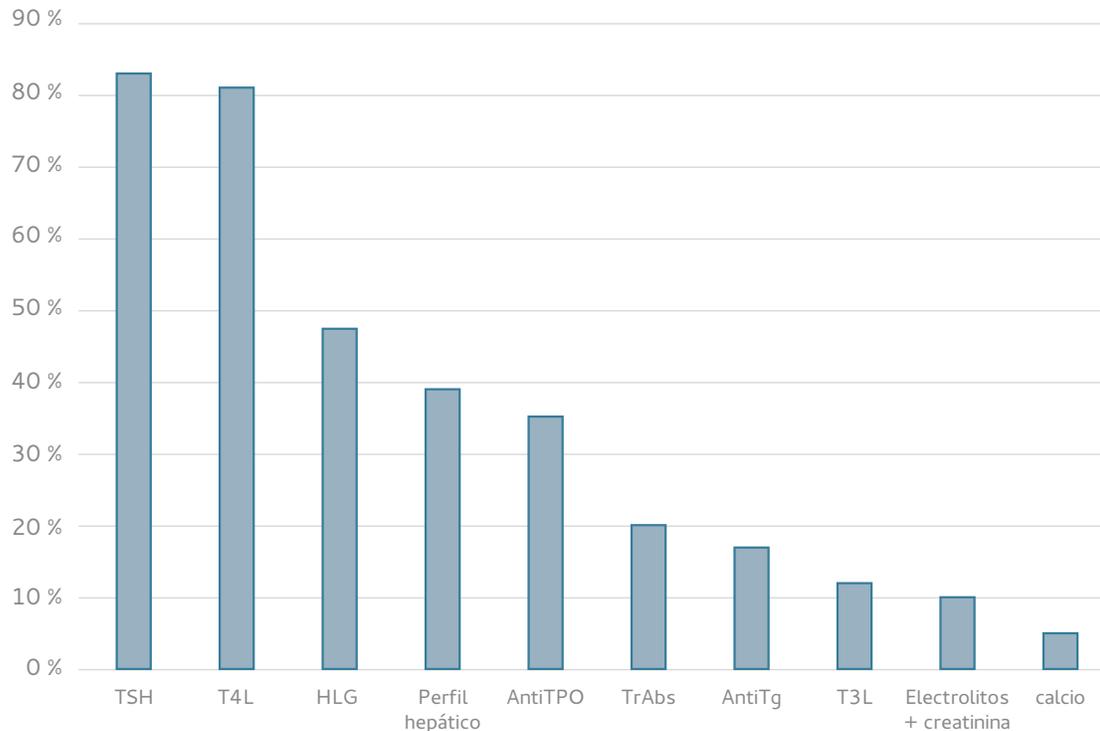


Figura 1. Pruebas de laboratorio solicitadas en el caso índice
 Anti-TPO: anticuerpos antitiroperoxidasa, TrAbs: anticuerpos contra el receptor de TSH, Anti-Tg: anticuerpos antitiroglobulina
Fuente: elaboración propia.

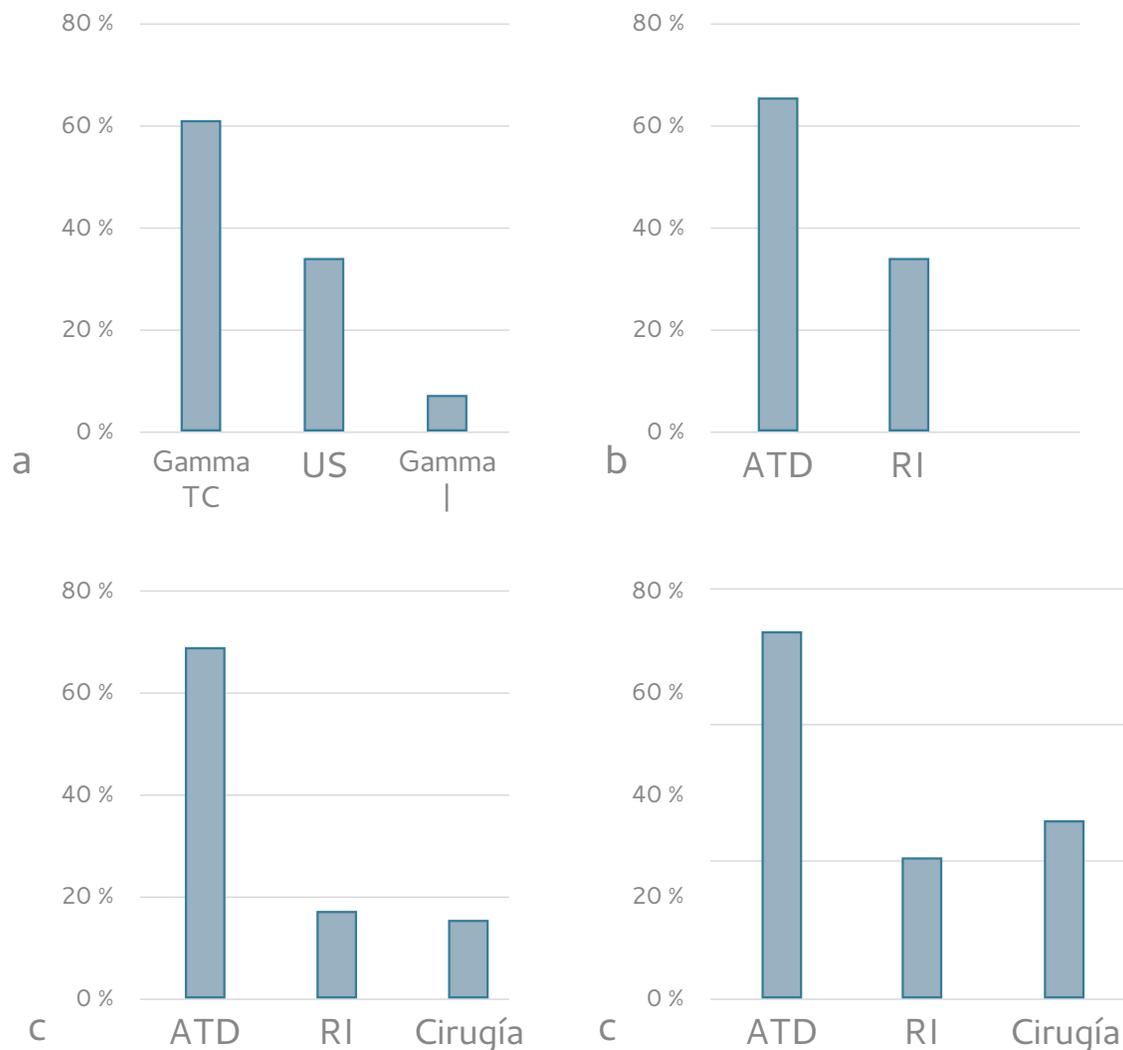
Medicación antitiroidea

El 65,5% de las personas que respondieron eligieron el uso de medicamentos antitiroideos como la primera línea de tratamiento en el caso índice (figura 2). Entre los medicamentos antitiroideos, todos los que contestaron a esta pregunta eligieron el metimazol (MMI) como tratamiento farmacológico de elección. Respecto a la dosis de metimazol, la respuesta más frecuentemente seleccionada fue la dosis de 30 mg al día, por el 52,7%.

Seguimiento terapia antitiroidea

El primer control de TSH sería realizado a las 4-6 semanas por el 66,1% de los encuestados

(figura 3) y una vez logrado el estado eutiroideo, el seguimiento de las hormonas tiroideas sería realizado cada dos meses por el 34,5% de los encuestados y cada tres meses por el 54,6% de ellos. Adicional a las pruebas de función tiroidea, se solicitarían enzimas hepáticas y hemograma como parte del seguimiento en un 53,6% de las veces, mientras que el 30,4% contestó a esta pregunta que no solicita estas pruebas de forma rutinaria. En caso de reacción adversa cutánea (aparición de rash macular pruriginoso), el 48,2% cambiaría a otro medicamento antitiroideo y el 41,1% consideraría usar una terapia alternativa (radioyodo o cirugía) y solo el 10,7% consideraría continuar el mismo medicamento más la adición de antihistamínicos.



Figuras 2. (a) Tipo de imagen seleccionada para estudio del caso índice, (b) tratamiento de elección en el caso índice, (c) tratamiento seleccionado en el escenario de una oftalmopatía y (d) tratamiento seleccionado en caso de embarazo

GammaTC: gammagrafía con Tc99, US: ultrasonografía, GammaI: gammagrafía con radioyodo, ATD: antitiroideos, RI: radioyodo

Fuente: elaboración propia.

Duración del tratamiento con medicación antitiroidea

Previo a considerar cambio a otro tipo de terapia (radioyodo o cirugía), la duración del tratamiento médico debería darse por 18 meses para el 30,9% de los encuestados y entre 12 y 24 meses para el 65,5% de ellos, un 26,6% de las respuestas seleccionaron una duración de 6 meses.

Terapia adyuvante con medicamentos antitiroideos en pacientes que van a recibir radioyodo

El 65% consideraría la preparación con medicamentos antitiroideos previo a la administración de radioyodo, mientras que el 30% los consideraría en situaciones seleccionadas (figura 4) y el 5% no lo vería como opción. La mayoría suspendería el tratamiento entre cinco y siete días antes de la terapia (66,1%) y la reiniciaría después de esta (61,4%).

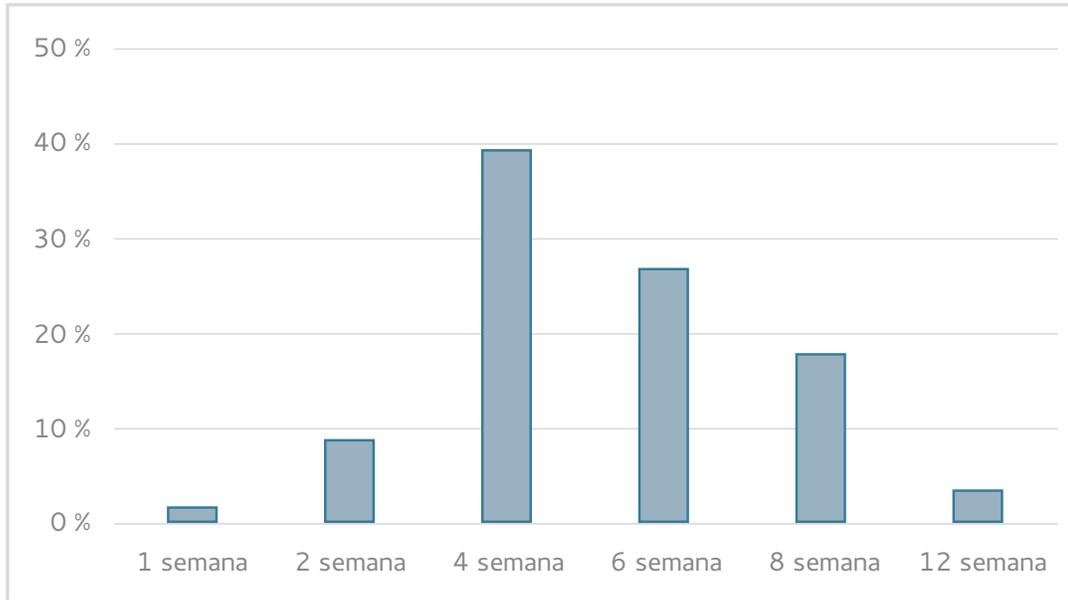


Figura 3. Primer control de TSH una vez iniciado el tratamiento antitiroideo
Fuente: elaboración propia.

Tratamiento perioperatorio de los pacientes que serían llevados a tiroidectomía

En pacientes como el descrito en el caso índice, el 98% buscaría llevar al estado eutiroideo antes de la intervención y solo utilizarían soluciones yodadas

(lugol) de forma rutinaria un 30% y el motivo por el cual la mayoría no consideraría el uso de estas soluciones es la disponibilidad (57,4%). Después de la intervención quirúrgica, el 60% suplementaría al paciente con calcio y vitamina D sin importar la concentración de calcio sérico.

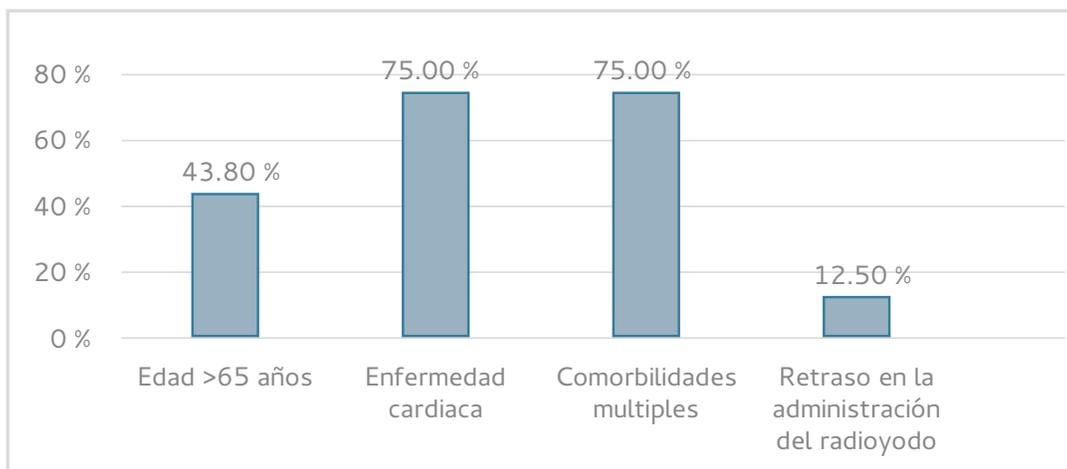


Figura 4. Condiciones para considerar uso selectivo de medicamentos antitiroideos previo a la administración del radioyodo
Fuente: elaboración propia.

Variante del caso clínico 1: hipertiroidismo con oftalmopatía de Graves moderada y activa

El caso clínico presentaba a una paciente con oftalmopatía de Graves de moderada a severa y activa (Clinical Activity Score (CAS): > 3/7 puntos). Más de la mitad de los encuestados (54,5%) solicitaría el concepto de un oftalmólogo y poco menos de la mitad solicitaría algún tipo de imagen diagnóstica (49,1%), donde la más frecuente sería una tomografía de órbitas.

La mayoría consideraría en este caso el tratamiento con medicamentos antitiroideos (figura 2) y en caso de considerar el uso de altas dosis de corticosteroides, la gran mayoría de las veces sería suministrada por el endocrinólogo (80%).

Variante del caso clínico 2: tratamiento del hipertiroidismo en una paciente que planea gestación

Si la paciente mencionada pensara quedar en embarazo en los próximos 6 a 12 meses, la mayoría consideraría el tratamiento con antitiroideos o quirúrgico (figura 2). El antitiroideo de elección para la mayoría sería el metimazol (53,7%) el cual sería cambiado (por el 98%) a propiltiouracilo, una vez se confirme el embarazo y cuando superado el primer trimestre, la mayoría regresaría al tratamiento con metimazol (77,4%).

Discusión

Respecto al diagnóstico, la gran mayoría de los encuestados solicitarían nuevamente TSH y T4L, esta conducta que ha sido reportada en otros lugares pudiera ser innecesaria en la mayoría de los casos, ya que la enfermedad de Graves se presenta frecuentemente con alguna característica clínica que la diferencia de otras causas de tirotoxicosis no hipertiroides como una tiroiditis.

En cuanto a las pruebas confirmatorias, se destaca que el uso de TrAbs en nuestro país es bajo, esto es explicado probablemente por la baja disponibilidad de esta prueba diagnóstica, el hecho que se encuentre excluida del plan de salud nacional y por sus altos costos comparada con otras pruebas; es de destacar que las guías de la ATA/AACE 2011 (6) no hacen ninguna recomendación

acerca del uso de TrAbs para el diagnóstico, indicando que en casos donde exista duda clínica se debe recurrir a imágenes funcionales tiroideas (captación con radioyodo o gammagrafía con Tc), pero la reciente guía de la ATA 2016(11) sugiere que los anticuerpos son el método diagnóstico ideal en casos de duda diagnóstica, a pesar de la clínica dado el menor costo, menor tiempo para hacer el diagnóstico y mayor disponibilidad de este recurso en los países donde se encuentran ampliamente disponibles. Además, se debe considerar que los TrAbs tienen implicaciones pronósticas durante el tratamiento y pudieran permitir establecer el riesgo de recaída, como también en la mujer gestante donde pueden predecir un mayor riesgo de hipertiroidismo fetal (12). El uso de imágenes por medicina nuclear usualmente se realiza en centros especializados que no se encuentran ampliamente disponibles y esto pudiera retrasar el diagnóstico y el inicio del tratamiento en algunos casos.

La primera elección terapéutica para los endocrinólogos en Colombia es el uso de medicamentos antitiroideos, especialmente de metimazol, en concordancia con las recomendaciones actuales y solo si se presentan reacciones adversas a este medicamento o durante el primer trimestre de gestación se elige el propiltiouracilo. Este patrón de prescripción de los medicamentos antitiroideos ya ha sido descrito previamente en EE. UU. (13). En contravía de las recomendaciones, la mayoría de los encuestados optarían por cambiar la medicación antes de dar tratamiento sintomático en caso de reacciones adversas cutáneas leves como un *rash*, condición que puede presentarse hasta en el 5% de los pacientes tratados, esta conducta pudiera exponer a los pacientes a riesgos innecesarios asociados con el uso de propiltiouracilo.

La recomendación actual de duración del tratamiento médico, con el objetivo de lograr remisión de la EG, ha sido establecido de 12 a 18 meses, donde más de la mitad de los encuestados escogieron este lapso, indicando una adherencia aceptable a las recomendaciones de las guías internacionales, aunque un porcentaje no despreciable de pacientes pudieran recibir un tiempo de tratamiento menor, lo que pudiera exponerlos a un mayor riesgo de recurrencia.

Durante la terapia médica no es clara la frecuencia de seguimiento de hemograma y de función hepática, tanto que las guías ATA/AACE 2011 no indican la realización de estudios de rutina y las guías ATA 2016, a pesar de recomendar la valoración antes del inicio del tratamiento con metimazol y hacer una estimación de las pruebas de función hepática, mencionan que no hay suficiente evidencia para indicar el seguimiento con estudios de laboratorio, excepto en el caso de que se presenten síntomas como faringitis o fiebre. Esto contrasta con el hecho de que aproximadamente la mitad de los encuestados realizan este tipo de seguimiento de forma rutinaria, lo que pudiera incrementar de innecesariamente los costos de atención de los pacientes con EG, ya que esta conducta cambia la posibilidad de hacer el diagnóstico de algunas complicaciones asociadas a la terapia (14).

Conclusión

Este estudio muestra, en la población que respondió la encuesta, cuál es el estado actual del tratamiento de la enfermedad de Graves en Colombia por parte de los especialistas en Endocrinología, el cual en la mayoría de los aspectos sigue las recomendaciones de las guías de tratamiento publicadas en otros países. Algunas conductas distan de las recomendaciones basadas en la evidencia y esto pudiera exponer a los pacientes con enfermedad de Graves a riesgos innecesarios o imponer costos adicionales. Algunas de las prácticas reportadas están influenciadas por condiciones del sistema de salud colombiano o por disponibilidad, lo cual sugiere que deberían desarrollarse guías locales adaptadas a estas peculiaridades.

Declaración de fuentes de financiación

Para la elaboración de este trabajo no se recibió ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Suplementos

Suplemento 1. Caso índice

Mujer de 42 años que consulta con síntomas moderados de hipertiroidismo de dos meses de duración, por lo demás se encuentra sana, no toma ningún medicamento y no fuma. Tiene dos hijos, el menor tiene 10 años y no planea un nuevo embarazo.

Tiene un bocio difuso con una tiroides dos o tres veces al tamaño usual. El pulso es de 105 latidos por minuto y tiene un examen oftalmológico normal.

Las hormonas tiroideas se encuentran dos veces por encima del valor normal (T4 libre = 3,6 ng/dl; rango normal = 1,01-1,79 ng/dl), con una concentración de tirotrópina indetectable (TSH < 0,01 mIU/litro).

Variantes del caso

Variante 1: fumadora activa, con dolor a los movimientos oculares, inyección escleral moderada, edema palpebral, proptosis de 23 mm bilateral y agudeza visual normal.

Variante 2: mujer de 22 años quien desea embarazo en los siguientes 6-12 meses.

Referencias

- [1] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 ag. 27;388(10047):906-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
- [2] Garmendia-Madariaga A, Santos-Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-31. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
- [3] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>

- [4] Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, *et al.* Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):899-905. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0548>
- [5] Ardila E, Escobar ID, Páez A, Arteaga JM, De Bernal M, Castro G. Consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. *Acta Med Colomb.* 1999;24(4):19.
- [6] Bahn-Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417>
- [7] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid.* 2011;21(6):585-91. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.2106.ed3>
- [8] Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4549-58. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2802>
- [9] Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):115-20. <https://doi.org/10.1111/cen.12688>
- [10] Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Guglielmi R, Papini E. A 2015 Italian Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease: Comparison with European and North American Surveys. *Eur Thyroid J.* 2016;5(2):112-9. <https://doi.org/10.1159/000444482>
- [11] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [12] Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2247-55. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4309>
- [13] Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2227-33. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2752>
- [14] Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, *et al.* Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E49-53. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2221>

BOMBA DE INSULINA MINIMED™ 670G

CON TECNOLOGÍA SMARTGUARD™



© 2021 Medtronic. Todos los derechos reservados. Medtronic, el logotipo de Medtronic y Juntos. Más lejos son marcas comerciales de Medtronic, TM. Todas las otras marcas son marcas comerciales de una empresa de Medtronic.

Medtronic

Artículo original

Cambios en el peso corporal, la actividad física y el estilo de vida durante el confinamiento obligatorio por Covid-19 en Colombia

Francisco Oscar Rosero Olarte  ¹, Doly Pantoja ,
Carlos Alfonso Builes Barrera , Juan Camilo Ibarra Jurado 

¹Grupo Balance Control de Peso, Bogotá, Colombia

²Balance Control de Peso, Pasto, Colombia

³Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Rosero-Olarte FO, Pantoja D, Builes-Barrera CA, Ibarra-Jurado JC. Cambios en el peso corporal, la actividad física y el estilo de vida durante el confinamiento obligatorio por Covid-19 en Colombia. Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab. 2021;8(2):e710. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.710>

Recibido: 13/Oct/2020

Aceptado: 29/Sept/2021

Publicado: 04/Nov/2021

Resumen

Contexto: las medidas de contención de la pandemia Covid-19 y el confinamiento en casa han podido provocar cambios en los hábitos de vida y el peso corporal.

Objetivo: el presente trabajo busca identificar comportamientos de hábitos de vida y alimentación en la población colombiana durante el confinamiento y su impacto sobre el peso.

Metodología: se recolectaron 1.434 encuestas *online* a personas adultas para evaluar el comportamiento del peso y su relación con hábitos de vida, alimentación y actividad física.

Resultados: el 29,1% de los encuestados reportó aumento de peso, el 29,2% mostró disminución de peso corporal y el 42,3% se mantuvo igual. Por otra parte, el 50% refirió una mejoría en sus hábitos de alimentación mientras que el 18,8% empeoró y, por último, el 52,2% informó estar realizando algún tipo de actividad física durante este periodo de confinamiento.

Las personas que disminuyeron su peso reportaron tener mejores hábitos de alimentación y la realización de mayor actividad física 71% vs. 26% ($p < 0,001$), así, el grupo de aumento de peso reportó realizar menor actividad física ($p < 0,001$), peores hábitos de alimentación ($p < 0,001$) y no realización de dieta ($p < 0,01$) al compararse con las personas que disminuyeron o se mantuvieron en el mismo peso.

Conclusiones: si bien la pandemia impuso cambios en los estilos de vida, el panorama evidenciado en la presente encuesta no es tan desalentador, sin embargo, plantea retos en las recomendaciones nutricionales y de actividad física por parte del personal de salud en casos de pandemia y confinamiento.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, hábitos de alimentación, estilo de vida, obesidad.

 **Correspondencia:** Oscar Rosero Olarte, Calle 15 #40-01, Oficina 821, Osteollanos IPS, Villavicencio (Meta), Colombia. Correo-e: oscarroseromd@yahoo.com

Changes in body weight, physical activity, and lifestyle during mandatory confinement by Covid-19 in Colombia

Abstract

Introduction: Containment measures for the COVID-19 pandemic such as home confinement can lead to changes in lifestyle and body weight.

Purpose: The present work seeks to identify lifestyle and eating behaviors in the Colombian population during confinement and their impact on weight.

Methodology: 1434 online surveys were collected from adults to evaluate the behavior of weight and its relationship with lifestyle habits, diet and physical activity.

Results: 29.1% of those surveyed reported weight gain, 29.2% showed a decrease in body weight and 42.3% remained the same. 50% reported improvement in their eating habits while 18.8% worsened. 52.2% reported that they were doing some type of physical activity during this period of confinement. People who lost weight reported having better eating habits and more physical activity 71 vs 26% ($p < 0.001$). The weight gain group reported less physical activity ($p < 0.001$), worse eating habits ($p < 0.001$) and no diet ($p < 0.01$) when compared to people who lost or stayed in it weight.

Conclusions: Although the pandemic imposed changes in lifestyles, the panorama evidenced in this survey is not so discouraging, however, it poses challenges in nutritional and physical activity recommendations by health personnel in cases of pandemic and lockdown.

Keywords: COVID-19, Coronavirus, Eating habits, Lifestyle, Obesity.

Destacados

- El confinamiento influye en los estilos de vida de las personas que lo tienen que afrontar.
- Durante el confinamiento se pueden observar dos conductas; una es de deterioro de los estilos de vida y la otra es de mejores prácticas de actividad física y de alimentación.
- El panorama evidenciado en el presente estudio no es del todo desalentador pues se notó mejoría en los hábitos de alimentación de un número significativo de personas.

Introducción

A finales de diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, surgió un brote de neumonía de etiología desconocida que alertó a toda la comunidad médica y científica. Posteriormente, se identificó el agente causal, un nuevo β -coronavirus llamado SARS-CoV-2 que afecta el tracto respiratorio inferior y provoca neumonía bilateral en humanos (1) y esta enfermedad fue denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Covid-19. Debido a su rápida propagación, su facilidad de contagio y el número de muertes que ha producido, el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró el estado de pandemia (2).

Para mitigar su avance y disminuir el número de muertes y hospitalizaciones, los gobiernos de cada país se han visto obligados a tomar medidas sanitarias estrictas, entre ellas el confinamiento en casa de las personas, esto con el objetivo de asegurar el aislamiento social y de esta forma evitar el contagio masivo y su avance exponencial (3).

Es cierto que el confinamiento influye en el estilo de vida de las personas, especialmente en la forma de alimentación y la actividad física, ya que durante este periodo se puede dificultar el acceso a alimentos frescos o incluso tener escasez de algunos productos específicos por la suspensión en la cadena de producción alimentaria, siendo las personas con menores ingresos económicos las más afectadas.

Por tal motivo, las personas se ven obligadas a implementar diferentes formas de alimentación a las establecidas en su cotidianidad previamente (4). La primera opción es un aumento en la preparación de alimentos en casa, lo cual genera un mayor conocimiento sobre el contenido de las comidas y probablemente mejores comportamientos nutricionales; la segunda opción es un aumento en el consumo de alimentos ultraprocesados de rápida cocción, recurrir a comida precocida o a restaurantes con servicio de domicilio, lo cual podría generar un empeoramiento en el hábito de alimentación y un menor grado de apropiación y conocimiento sobre el contenido alimentario (5, 6).

Con respecto a la actividad física, también se generó un impacto en el desarrollo de esta posterior al confinamiento, lo anterior por el menor acceso a espacios abiertos y lugares especializados para realizar deporte como gimnasios o centros deportivos, lo cual podría generar una disminución de actividad física en las personas. Por otro lado, también se puede observar que un gran porcentaje de personas al evitar desplazamientos grandes y estar en casa, disponen de más tiempo libre para ser destinado a actividad física, teniendo un impacto positivo sobre la misma con la ayuda de sistemas tecnológicos de comunicación y acceso a diferentes tipos de entrenamiento virtual (7).

Realizar al menos 150 minutos de actividad física semanal y no consumir comida ultraprocesada son factores claves para evitar el desarrollo de sobrepeso y obesidad, y para el mantenimiento exitoso del peso saludable (8). La pandemia por el Covid-19 ha puesto en evidencia a la obesidad como un factor asociado con mayor severidad y mortalidad por insuficiencia respiratoria en sujetos con infección por virus SARS-CoV-2 (9).

Debido a todos estos precedentes, el presente trabajo busca identificar comportamientos de hábitos de vida y alimentación en la población colombiana durante el confinamiento y el impacto que ello ha tenido sobre el peso.

Metodología

Se realizó una encuesta anónima en línea que los usuarios llenaban sin apoyo, entre el 1ero de abril y el 30 de mayo del 2020, mediante un cuestionario estructurado con un diseño propio y con cuatro preguntas relacionadas con la autopercepción de su peso y estilos de vida durante el periodo de cuarentena implementado en Colombia.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron hombres y mujeres de nacionalidad colombiana y mayores de 18 años que respondieron el cuestionario en línea y que aceptaron participar de forma voluntaria.

Aspectos éticos

Se trató de una recolección de datos de forma anónima y cada sujeto autorizó previamente su

participación en forma digital, no existió captura de datos sensibles.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete de Jamovi, versión 1.2.17. Se realizó el análisis descriptivo para las variables recolectadas, las cuales se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para la comparación del comportamiento de peso con respecto a las demás variables se usó la prueba estadística de Chi-cuadrado, se determinó un valor p menor a 0,05 para estimar la significancia estadística. Posteriormente, se realizó un análisis bivariado para comparar el comportamiento del aumento de peso con respecto a las personas que refirieron reducción de peso o igual peso posterior al periodo de cuarentena.

Resultados

Se recolectaron 1.434 encuestas diligenciadas, de las cuales el 28,5% (n: 410) respondieron que han aumentado su peso durante este periodo respecto al peso que tenían al inicio de la cuarentena, el 29,1% (n: 417) refirieron haber disminuido de peso y el 42,3% (n: 607) manifestaron tener el mismo peso.

En relación con los hábitos de alimentación, el 49,8% (715) de las personas refieren que sus hábitos alimenticios han mejorado, el 18,8% (269) dicen que han empeorado y el 31,4% (450) comentan que se mantienen igual.

Finalmente y respecto al ejercicio, el 52,2% (n: 748) respondieron que se encuentran realizando algún tipo de actividad física durante este periodo de confinamiento (tabla 1).

Las personas que perciben que su peso corporal aumentó realizaron en menor proporción actividad física (26,8%) al compararse con las personas que bajaron de peso (71,2%) o se mantuvieron igual (56,4%) ($p < 0,001$). El 73,2% de las personas que aumentaron peso no realizaron ningún tipo de actividad física.

El porcentaje de sujetos que reportaron hacer algún tipo de dieta fue menor en el grupo que ganó peso vs. los que mantuvieron o bajaron peso ($p < 0,05$) (tabla 2).

Tabla 1. Distribución de los hábitos en la población colombiana durante el periodo de cuarentena

Variable	Categoría	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Percepción del peso corporal antes de la cuarenta vs. hoy en día	Aumento de peso	410	28,6
	Reducción de peso	417	29,1
	Igual peso	607	42,3
Práctica de algún tipo especial de dieta	Si	409	28,5
	No	1025	71,5
Hábitos de alimentación en cuarentena	Mejoraron	713	49,7
	Empeoraron	270	18,8
	Siguen igual	451	31,5
Actividad física	Sí	750	52,3
	No	684	47,7
Total			1.434

Fuente: elaboración propia.

En el grupo que aumentó peso, el 45,4% refirió tener peores hábitos de alimentación comparado contra 3,6% y 11,4% en los grupos de disminución de peso o sin cambios, respectivamente ($p < 0,001$).

En la encuesta, según su percepción previa al confinamiento, las personas que disminuyeron peso reportaron tener mejores hábitos de alimentación y realización de mayor actividad física, 71% vs. 26% ($p < 0,001$) (tabla 2).

El análisis bivariado para el aumento de peso evidencia que el grupo de aumento de peso reportó realizar menor actividad física ($p < 0,001$), tener peores hábitos de alimentación ($p < 0,001$) y no realizar dietas ($p < 0,01$) al compararse con

las personas que disminuyeron de peso o se mantuvieron iguales (tabla 3).

Discusión

Debido a la rareza de eventos que llevan a un confinamiento global poblacional, como sucedió en el brote del nuevo coronavirus, los efectos de un periodo de aislamiento en el hogar no han sido bien estudiados, también dado que los estilos de vida de la población se vieron completamente alterados, reconocimos la oportunidad de realizar una encuesta para determinar los efectos de la cuarentena en los cambios de peso y estilos de vida.

Tabla 2. Comportamiento del peso durante el periodo de cuarentena según la realización de algún tipo de dieta, los hábitos de alimentación y la actividad física

Variable	Categoría	Disminución de peso (%)	Aumento de peso (%)	Sin cambio en el peso (%)
Alguna dieta especial	Sí (409)	181 (43,4)	81 (19,8)*	147 (24,2)
	No (1025)	236 (56,6)	329 (80,2)*	460 (75,8)
Hábitos de alimentación	Mejor (713)	337 (80,8) *	102 (24,9)	274 (45,2)
	Peor (270)	15 (3,6)	186 (45,4)*	69 (11,4)
	Igual (451)	65 (15,6)	122 (29,8)	264 (43,4)
Actividad física	Sí (750)	297 (71,2) *	110 (26,8)	343 (56,4)
	No (684)	120 (28,8)	300 (73,2)*	264 (43,6)
Total		417	410	607

* p < 0,001

Fuente: elaboración propia.

En nuestra encuesta encontramos que el 29% de la población encuestada bajó de peso, mientras que el restante permaneció igual o subió. Una posible explicación para perder peso o mantenerlo estable en confinamiento tiene que ver con la disminución del consumo de alimentos fuera de casa, que usualmente están cargados de grasas y azúcares. Cocinar y cenar en casa significó para muchos una oportunidad de mejorar los hábitos de alimentación. Este hallazgo es consistente con los informes de que la restricción de energía puede ayudar a reducir el peso corporal (10); otras hipótesis son la disminución de masa muscular por el cese de ejercicio en personas que lo practican regularmente y la presencia de depresión o ansiedad ante el confinamiento, lo que llevó a alterar los patrones de alimentación.

En el grupo en que se reportó incremento de peso logramos identificar dos aspectos ya conocidos: reducción en el nivel de actividad física y empeoramiento de hábitos de alimentación. De hecho, el aumento del aislamiento social, la soledad, el aburrimiento, la ansiedad y la depresión generados por la pandemia podrían haber jugado

un papel importante en los cambios de estilo de vida. Es bien sabido que los cambios emocionales y los trastornos del estado de ánimo influyen en la elección de alimentos y en la búsqueda de alimentos "reconfortantes" como bocadillos y dulces procesados (11).

Estos datos sugieren la urgente necesidad de proporcionar a las personas con sobrepeso y obesidad, en particular a las personas más vulnerables, información sobre el estilo de vida e intervenciones y orientación psicológica para mantener opciones saludables (12-13), esto teniendo en cuenta que la obesidad es ya conocida como un factor de riesgo de complicaciones por Covid-19 (14).

Aunque este estudio proporciona una idea de cómo el confinamiento relacionado con la pandemia puede afectar patrones dietéticos y del peso, existen algunas limitaciones que también deben subrayarse. En primer lugar, la investigación basada en una encuesta anónima y en línea excluye la posibilidad de verificar los datos. El peso no se midió directamente antes y después de la cuarentena, se desconocen los porcentajes de grasa o masa magra

Tabla 3. Comparación del aumento de peso contra la disminución o el mantenimiento del mismo peso según dieta, alimentación y actividad física

Variable	Categoría	Aumento de peso (%)	Disminución de peso o igual peso (%)	Chi-cuadrado (p)
Alguna dieta especial	Sí	81 (19,8)	328 (32)	0,01
	No	329 (80,2)	696 (68)	
Hábitos de alimentación	Peor	186 (45,4)	84 (8,2)	< 0,001
	Mejor o igual	224 (54,6)	940 (91,8)	
Actividad física	Sí	110 (26,8)	640 (62,5)	< 0,001
	No	300 (73,2)	384 (37,5)	
Total		410	1024	

Fuente: elaboración propia.

individuales y toda la información suministrada es por autorreportes. Al no conocer el valor basal del peso no se puede asegurar que la reducción de peso en todos los pacientes es un hallazgo favorable y al no tener un lineamiento específico de actividad física o alimentación, la subjetividad de la autopercepción de los sujetos participantes puede generar resultados no necesariamente replicables en otros grupos.

La presente investigación utiliza un enfoque simplificado para proporcionar un resumen general de estilos de vida sin entrar en detalles, pero abre la puerta a considerar nuevas investigaciones en línea con criterios más detallados que permitan entender mejor cómo los cambios concretos del estilo de alimentación y actividad física tienen un impacto en el peso (15).

Finalmente, si bien el presente estudio proporciona una descripción general del peso corporal, de los hábitos y las modificaciones alimentarias durante la cuarentena, sus resultados no pueden interpretarse en el contexto de efectos a largo plazo, pero sí recalca la importancia de la alimentación saludable y la actividad física en la reducción y el mantenimiento a largo plazo del peso saludable. Todo esto sugiere la necesidad de una

interpretación cautelosa de los datos y requiere más estudios en este campo.

Conclusión

Las medidas de contención de la pandemia por Covid-19, como el confinamiento en casa, pueden provocar cambios en los hábitos de vida y peso corporal.

En general, el panorama evidenciado en la presente encuesta no es tan desalentador, sin embargo, plantea retos en las recomendaciones nutricionales y de actividad física por parte del personal de salud en casos de pandemia y confinamiento.

Se hace necesaria una investigación futura para comprender si el confinamiento relacionado con el Covid-19 ha resultado en un refuerzo a largo plazo de hábitos dietéticos adversos y problemas de salud asociados.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió ningún soporte financiero.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tuvieron ningún conflicto de interés asociado al desarrollo de la investigación.

Referencias

- [1] Rabi FA, Al-Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens*. 2020, mzo. 20;9(3):231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- [2] WHO[Internet]. Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. [citado 2020 ag. 18]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
- [3] Presidencia de la República [Internet]. Decreto número 457 de 2020. [2020 ag. 18]. Disponible en: <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20457%20DEL%2022%20DE%20MARZO%20DE%202020.pdf>
- [4] Ruiz-Roso MB, de Carvalho P, Mantilla-Escalante DC, Ulloa N, Brun P, Acevedo-Correa D, *et al.* Covid-19 confinement and changes of adolescent's dietary trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients*. 2020 jun. 17;12(6):1807. <https://doi.org/10.3390/nu12061807>
- [5] Fulkerson JA, Friend S, Horning M, Flattum C, Draxten M, Neumark-Sztainer D, *et al.* Family home food environment and nutrition-related parent and child personal and behavioral outcomes of the healthy home offerings via the mealtime environment (home) plus program: a randomized controlled trial. *J Acad Nutr Diet*. 2017, febr.;118(2):240-51. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.04.006>
- [6] Simmons D, Chapman GE. The significance of home cooking within families. *Br. Food J*. 2012, 114, 1184-95. <https://doi.org/10.1108/00070701211252110>
- [7] Ruíz-Roso MB, de Carvalho P, Matilla-Escalante DC, Brun P, Ulloa N, Acevedo-Correa D, *et al.* Changes of Physical Activity and Ultra-Processed Food Consumption in Adolescents from Different Countries during Covid-19 Pandemic: An Observational Study. *Nutrients* 2020 jul. 30;12(8):2289. <https://doi.org/10.3390/nu12082289>
- [8] Calleja M, Caetano F, Falk B, Klentrou P, Ward W, Sullivan P, *et al.* Increased dairy product consumption as part of a diet and exercise weight management program improves body composition in adolescent females with overweight and obesity. A randomized controlled trial. *Pediatr Obes*. 2020 dic.;15(12):e12690. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12690>
- [9] Finer N, Garnett SP, Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Clin Obes*. 2020 jun.;10(3):e12365. <https://doi.org/10.1111/cob.12365>
- [10] Sundfor TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 jul.;28(7):698-706. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.009>
- [11] Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.07.003>
- [12] Macht, M. Characteristics of eating in anger, fear, sadness and joy. *Appetite*. 1999 ag.;33(1):129-39. <https://doi.org/10.1006/appe.1999.0236>
- [13] Anton SD, Miller PM. Do negative emotions predict alcohol consumption, saturated fat intake, and physical activity in older adults? *Behav Modif*. 2005;29:677-88. <https://doi.org/10.1177/0145445503261164>
- [14] Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020

- jul.;28(7):1191-4. <https://doi.org/10.1002/oby.22843>
- [15] Raber M, Baranowski T, Crawford K, Sharma SV, Schick V, Markham C, *et al.* The healthy cooking index: nutrition optimizing home food preparation practices across multiple data collection methods. *J Acad Nutr Diet.* 2020 jul.;120(7):1119-32. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.01.008>



VESALIUS[®]
PHARMA



BPM

Buenas Prácticas de Manufactura*

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



Medicamentos con altos estándares internacionales y con disponibilidad inmediata para médicos, pacientes e instituciones.



Primer registro sanitario de Diazóxido suspensión oral en Latinoamérica y segunda marca en el mundo.



Registro sanitario INVIMA 2019M-0019093

CONTIENE
Gotero de 1 mL con escalas de 0,1 mL

NUESTRO COMPROMISO

El compromiso más importante de **VESALIUS PHARMA** es con la comunidad médica y con los pacientes que requieren **medicamentos para enfermedades huérfanas**.

DIAZOXIUS[®] 50 mg/mL suspensión oral es el resultado de nuestro esfuerzo en **Investigación y Desarrollo**, para contribuir con soluciones a las necesidades especialmente de los neonatos y pequeños pacientes.

El hiperinsulinismo congénito es una condición clínica compleja que amerita un correcto diagnóstico y un apropiado manejo, con el objetivo de evitar el daño neurológico que producen las hipoglucemias persistentes⁽¹⁾.

DIAZOXIUS[®], cuyo principio activo es Diazóxido, es el medicamento de primera línea para el tratamiento del hiperinsulinismo congénito⁽²⁾.

Para mayor información, visítenos en nuestro portal web: <http://www.vesaliuspharma.com> y conozca más sobre nuestros productos. Disponible a solicitud del cuerpo médico.

COMPOSICIÓN: Cada mL de Diazoxius suspensión oral contiene Diazóxido 50 mg. **INDICACIONES:** Para el tratamiento de la hipoglucemia causada por hiperinsulinismo asociado con las siguientes condiciones. Adultos: Adenoma o carcinoma inoperable de Células β de los islotes de Langerhans o malignidad extrapancreática. Infantes y niños: Sensibilidad a la leucina, hiperplasia de células β de los islotes de Langerhans, nesidioblastosis, malignidad extrapancreática, adenoma de las células β de los islotes de Langerhans o adenomatosis. Puede ser usado de modo preoperatorio como una medida temporal y de modo postoperatorio si la hipoglucemia persiste. Deberá ser usado solo después de diagnosticarse hipoglucemia debida a una de las condiciones mencionadas anteriormente. Cuando otro tratamiento médico específico o el manejo quirúrgico no ha sido exitoso o no es viable, debe considerarse el tratamiento con Diazóxido. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, a otras tiazidas o a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicado en pacientes con hipoglucemia funcional. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Administrar con precaución a pacientes con reserva cardíaca comprometida, bilirrubina alta, hiperuricemia, gota, función renal deteriorada y/o mujeres en estado de embarazo o en periodo de lactancia. Se debe contar con supervisión médica y monitoreo regular de la respuesta clínica, glucosa en sangre, cetonas en orina, ácido úrico y niveles de electrolitos en suero. Se debe tratar inmediatamente y prestar vigilancia prolongada a pacientes con episodios agudos de cetoacidosis y coma hiperosmolar. Este producto contiene Sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** No reporta. **PRESENTACIÓN COMERCIAL:** Frasco de vidrio tipo III transparente por 30 mL con gotero con graduación de 0,1 mL.

REFERENCIAS: 1 Pedraza-Fiechas, Paola V., Pereira-Ospina, Rocío P., Molineros-Mejía, Juan S., Suescún-Vargas, José M., & Pinzón-Salamanca, Javier Y. (2020). Hiperinsulinismo congénito: caracterización de pacientes atendidos en un hospital universitario pediátrico en Colombia. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 77(2), 94-99. Epub 25 de septiembre de 2020. 2 Alvarez, Sergio & Arango, Carolina & Muñoz, Catalina & Angarita, Luz & Isaza, Santiago. (2018). Características clínicas, genéticas y uso de la angiografía selectiva del páncreas en un grupo de pacientes colombianos con hiperinsulinismo congénito. 9. 15-25. 10.3266/RevEspEndocrinol Pediatr.pre2018 Jun.420.

Vesalius Pharma Líder en:

"Medicamentos de **AVANZADA** con registro sanitario"

"Medicamentos **VITALES NO DISPONIBLES** o para enfermedades huérfanas"

"Medicamentos para el tratamiento y el control de la **TUBERCULOSIS**"



Prize to the Medical by Achievement for a better life 2011 - 2012



Latinoamérica
sin fronteras
en medicamentos

ORGULLOSOS DE PRODUCIR EN COLOMBIA

COMPRA LO NUESTRO
www.compralounuestro.co

Cra. 21 A No. 170-33
PBX: (57) 60 1 7422288
Cel. (57) 318 717 0158
www.vesaliuspharma.com
Bogotá D.C., COLOMBIA

Revisión

La conexión entre la diabetes *mellitus* y la enfermedad periodontal

Michelle Morón Araújo  ¹

¹Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Morón-Araujo M. La conexión entre la diabetes *mellitus* y la enfermedad periodontal. Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab. 2021;8(2):e621. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.621>

Recibido: 23/Nov/2020

Aceptado: 30/Sept/2021

Publicado: 15/Oct/2021

Resumen

Contexto: existe una relación entre la diabetes y la enfermedad periodontal, siendo la diabetes un factor de riesgo importante para esta afección. Donde para los pacientes con diabetes que también tienen enfermedad periodontal existen efectos adversos sobre el control glucémico.

Objetivo: investigar y analizar la prevalencia de la diabetes *mellitus* y la relación directa con la enfermedad periodontal.

Metodología: se realizó una búsqueda sobre la relación directa de estas dos patologías en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Google Scholar y Medline, de contenidos publicados los últimos 10 años, seleccionando solo artículos de revisión.

Resultados y conclusiones: se encontró una relación bidireccional de la diabetes *mellitus* con la enfermedad periodontal. El odontólogo y el médico deben trabajar en equipo para establecer diagnósticos, planes de prevención y realizar tratamientos para la diabetes *mellitus* y la enfermedad periodontal, observando su alto impacto mundialmente y la asociación que existe entre estas dos enfermedades.

Palabras clave: diabetes *mellitus*, enfermedad periodontal, síndrome metabólico, periodontitis, diabetes tipo 2.

 **Correspondencia:** Michelle Morón Araújo, carrera 7 # 40-62, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Correo-e: michellemoronaraujo@gmail.com

The connection between diabetes *mellitus* and periodontal disease

Abstract

Background: There is a relationship between diabetes and periodontal disease, with diabetes being an important risk factor for this condition. And in those patients with diabetes who also have periodontal disease, there are adverse effects on glycemic control.

Purpose: The objective of this review is to investigate and analyze the prevalence of diabetes *mellitus* and its direct relationship with periodontal disease.

Methodology: A search was carried out on the direct relationship of these two pathologies in the Pubmed, Cochrane, Google Scholar, Medline databases of the last 10 years, selecting review articles.

Results and conclusions: A bidirectional relationship between diabetes *mellitus* and periodontal disease was found. The dentist and the doctor must work as a team to establish diagnosis, prevention plans and carry out treatments for diabetes *mellitus* and periodontal disease, observing their high impact worldwide and the association that exists between these two diseases.

Keywords: Diabetes *mellitus*, periodontal disease, metabolic syndrome, periodontitis, type 2 diabetes.

Destacados

- La diabetes, debido al mayor nivel de glucosa en sangre, afecta la barrera de defensa de nuestros organismos, como los neutrófilos y los monocitos.
- Cuando hay niveles bajos de inflamación e infección, un tratamiento periodontal correcto tiene como beneficio la disminución de la insulina.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se conoce como un conjunto de enfermedades metabólicas con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y este conjunto de trastornos metabólicos presenta características principales de hiperglicemia (1).

Este nivel anormalmente elevado de glucosa en sangre es provocado por una deficiencia de insulina causada por el páncreas, causando disfunción celular, resistencia a la insulina en el hígado, tejido muscular o una combinación de ambos. Se sabe que la hiperglucemia crónica conduce a daños a largo plazo de varios órganos y a un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud graves que ponen en peligro la vida (1).

La diabetes es una condición con alta prevalencia en el mundo y en Colombia, casi el 7 % de la población de nuestro país ha sido diagnosticada con esta patología y cerca de 17.000 muertes se asocian a ella anualmente. En Colombia, durante 2019, solo el 51,08 % de los 1,3 millones de pacientes del sistema de salud podían controlar la hemoglobina glucosilada (HbA1c), lo cual constituye una señal

preocupante, ya que la falta de control de esta proteína se ha relacionado con otras afecciones, tales como eventos cerebrovasculares (2).

Por su parte, la enfermedad periodontal (EP) es un estado avanzado del proceso inflamatorio gingival que afecta al tejido del sostén dental y está, acompañado de la destrucción del ligamento periodontal, de la pérdida de hueso alveolar y de la caída de la dentición. Su etiología es multifactorial y pueden influir factores ambientales, genéticos, susceptibilidad del huésped, etc. (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito que el 99% de la población mundial padece caries y el 80% enfermedad periodontal. Se han realizado encuestas de salud bucal (como la Ensab) en Colombia, donde se obtuvieron resultados de todas las formas de enfermedad periodontal (gingivitis y periodontitis) presentes en la población, con una prevalencia de estas de 50,2% y de esta cifra, el 17,7% de los casos corresponden a periodontitis de moderada a severa.

En la investigación se ha identificado que a partir de los 20 años las personas empiezan a tener pérdida dental y que el número de dientes que se pierde se

incrementa a medida que aumenta la edad. Es así como el 70,4% de las personas adultas en el país ha perdido algún diente a lo largo de su vida, siendo muy importante señalar que la pérdida es mayor en las mujeres (73,0%) frente a los hombres (67,6%) y que el 5,2% de las personas son edéntulos totales (han perdido todos sus dientes), presentándose esto con mayor frecuencia en las personas entre 65 y 79 años (32,87% del total de los edéntulos).

Este problema de la salud oral en Colombia se ha convertido en una de las primeras causas de consulta externa, motivo de preocupación dado el impacto que genera la salud oral en la calidad de vida y la relación de la enfermedad periodontal con otras patologías de salud general como la diabetes, enfermedades cardíacas, entre otras (4, 5).

La periodontitis y la diabetes son enfermedades crónicas frecuentes, complejas y con una conexión establecida, es decir, la diabetes (especialmente si el control glucémico es deficiente) se asocia con una mayor prevalencia y gravedad de la periodontitis, y la periodontitis grave se asocia con un control glucémico comprometido (5).

La descripción de la diabetes *mellitus* se remonta a 1500 años antes de Cristo por los egipcios. Luego, en el 400 aC, Sushruta lo describió como orina de miel. En 1869, Langerhans descubrió los islotes en el tejido pancreático. En 1921, Banting y Best describieron sustancias hipoglucemiantes aisladas del páncreas. En 1955 se introdujeron los hipoglucemiantes orales. Gruner informó por primera vez la asociación entre la diabetes y la enfermedad periodontal. En 1928, Williams afirmó que se modifican la gingivitis y la periodontitis entre los pacientes diabéticos, él lo denominó "periodontoclasia diabética". En 1946, Glickman encontró, en un estudio con animales experimentales, que la enfermedad periodontal en los que eran diabéticos no era diferente histológicamente y, por lo tanto, no era una entidad clínica única (6, 7).

A mediados de la década de 1990, se encontró soporte científico suficiente para la asociación entre la diabetes y la periodontitis, que se comenzó a designar como la sexta complicación de la diabetes. Se han realizado estudios que

muestran una mejora tanto en los parámetros clínicos e inmunológicos de la periodontitis como en el control glucémico a largo plazo de la diabetes, tras el tratamiento de la enfermedad periodontal. Además, la evidencia científica confirma que un peor control glucémico contribuye a un peor estado periodontal (7, 8).

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de: Pubmed, Cochrane, Google Scholar y Medline. Se incluyó solo la revisión de literatura de los últimos 10 años con las palabras claves: *Periodontitis and Diabetes, relation periodontitis and diabetes, diabetes and the relationship with periodontitis*. Se obtuvo un total de 832 artículos de todas las bases de datos.

De estos, se incluyeron solo 18 artículos de revisión de la literatura de diferentes idiomas y países para realizar la escritura del artículo y los demás que se encontraron fueron utilizados para complementar este artículo de revisión. Se excluyeron los artículos donde había una desactualización del tema tratado y todos los anteriores al año 2000.

Los tipos de diabetes: diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 y la diabetes gestacional

La diabetes tipo 1 (en el pasado conocida como diabetes insulino dependiente o diabetes juvenil) se define como una afección en la que no se produce insulina como resultado de la destrucción autoinmune de las células β , productoras de insulina en el páncreas.

La susceptibilidad genética es un factor de riesgo importante en la diabetes tipo 1 y en las personas susceptibles la aparición de la diabetes parece ser provocada por factores ambientales como las infecciones virales y la dieta, en lugar de estar relacionada con factores de estilo de vida. La diabetes tipo 1 suele aparecer en la niñez o en la adultez temprana (9,10).

Por otro lado, la diabetes tipo 2 (anteriormente conocida como diabetes no insulino dependiente o diabetes de inicio en la edad adulta) es el resultado de la resistencia a la insulina: hay una capacidad de respuesta reducida de las células del cuerpo a la insulina, lo que lleva a una capacidad reducida

para transferir glucosa fuera de la circulación hacia las células, esto conduce a hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre). En las primeras etapas, la secreción de insulina por las células β del páncreas puede ser normal pero puede disminuir con el tiempo, lo que da lugar a deficiencia de insulina y a la resistencia de esta (10, 11).

La diabetes gestacional es una forma de diabetes que se presenta en mujeres embarazadas sin antecedentes de diabetes que desarrollan hiperglucemia durante el embarazo. Se caracteriza por una reducción de la secreción de insulina y de la resistencia a esta, que por lo general mejora después del embarazo, aunque es posible que una pequeña proporción de las mujeres afectadas queden con diabetes (generalmente del tipo 2) después del embarazo (11, 12).

La relación entre la diabetes y la enfermedad periodontal

Muchos han sido los estudios y los reportes encontrados acerca de la relación entre estas dos patologías. El riesgo y la gravedad de la periodontitis y las enfermedades periodontales pueden agravar la resistencia a la insulina y afectar el control glucémico.

Los pacientes con diabetes presentan niveles altos de AGE (*Advanced Glycation Endproducts*) en tejidos que incluyen los del periodonto, mientras que los diabéticos presentan altos niveles de citoquinas proinflamatorias en suero y líquido del surco gingival.

Además, los monocitos aislados en diabéticos y estimulados con LPS (lipopolisacáridos) secretan mayores concentraciones de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas.

La disglucemia e incluso los niveles de azúcar en sangre ligeramente elevados afectan negativamente la salud bucal y ello se manifiesta en varias enfermedades y afecciones bucales (13).

La enfermedad periodontal, al ser una enfermedad infecciosa, causa inflamación y destrucción del tejido conectivo que soporta al diente, esto se presenta debido a la interacción de las bacterias periodontopatógenas con las células inmunocompetentes y los fibroblastos al provocar la activación y la secreción local de mediadores de la

inflamación con carácter catabólico, principalmente TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) y IL-1 (interleuquina 1) (14).

Estas infecciones pueden iniciar o aumentar la resistencia a la insulina, favoreciendo la respuesta del sistema inmune. Estos fenómenos de la inflamación están asociados con el desarrollo de la resistencia a la insulina, la cual está además influenciada por factores ambientales (pero modificados por la genética), como son la escasa actividad física, una alimentación inadecuada, la obesidad o las infecciones (15).

La diabetes puede desarrollar y conducir el control glucémico deficiente, lo que contribuye a una peor condición periodontal por el metabolismo anormal de colágeno como un posible mecanismo involucrado en el desarrollo, disminuyendo la cantidad de colágeno en los tejidos periodontales mediante la reducción de la síntesis de este y el aumento de su degradación (16, 17).

La diabetes *mellitus* induce a una inflamación exacerbada a las bacterias patógenas presentes en la encía, desarrollando una alteración en la capacidad de resolución de la inflamación y en su reparación, produciendo daños periodontales. Estos procesos están mediados por la glicosilación avanzada que se produce, como el desarrollo de la hiperglucemia, y se expresan en los tejidos periodontales de los pacientes con diabetes mellitus.

La diabetes *mellitus* es posiblemente la única enfermedad sistémica asociada positivamente con la pérdida de inserción clínica en pacientes con periodontitis y su riesgo es de 2,32 veces mayor en pacientes diabéticos no controlados vs. aquellos no diabéticos y diabéticos controlados (18).

La pérdida ósea se presenta con la destrucción tisular, característica de la periodontitis, y afecta al tejido conjuntivo y al hueso alveolar. La degradación del colágeno y de los componentes de la matriz en el tejido conjuntivo se encuentra regulada por procesos inflamatorios en la periodontitis e incluye la producción de diversas metaloproteinasas de la matriz (MPM) (13).

Los estudios han demostrado que la diabetes conlleva un riesgo tres veces mayor de periodontitis en comparación con las personas no diabéticas. La pérdida de hueso alveolar aumenta en estos individuos, lo que resulta en una respuesta

inflamatoria más persistente en los diabéticos y esto conduce a una mayor pérdida de inserción y alteración de la formación de hueso nuevo (19, 20).

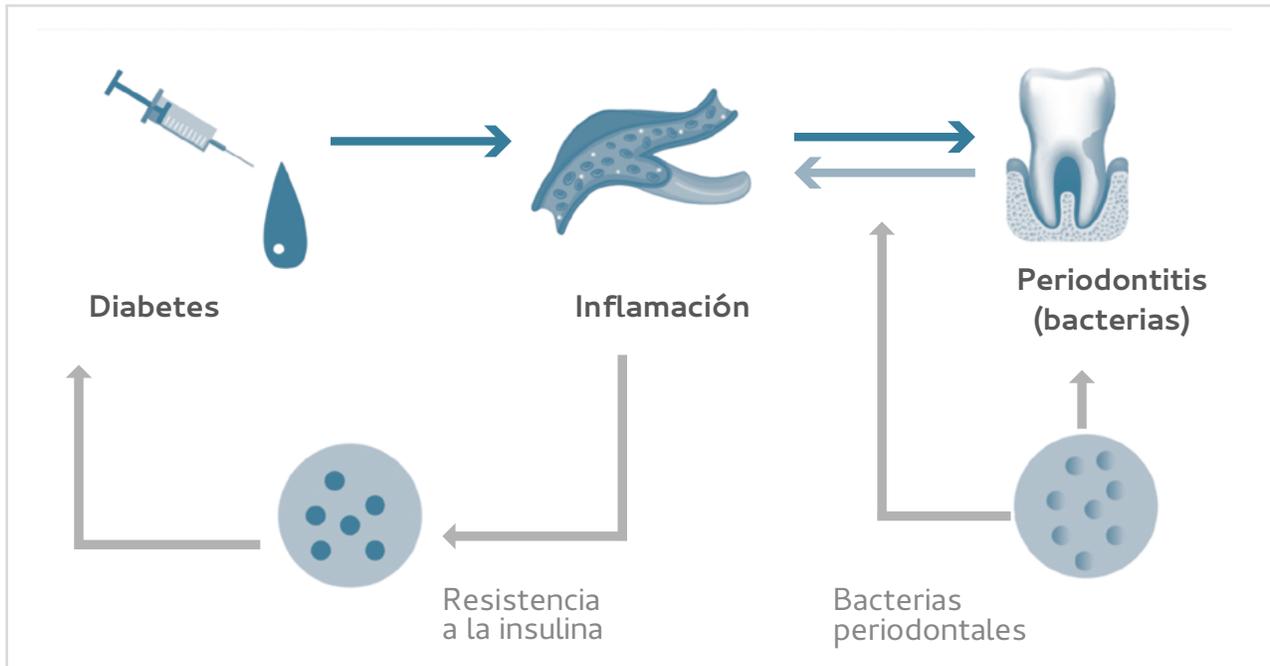


Figura 1. La inflamación y la relación de la diabetes *mellitus* con la enfermedad periodontal

Fuente: elaboración propia.

Las complicaciones sistémicas de la diabetes *mellitus* incluyen: ataque cardíaco, enfermedad renal, microcirculación sanguínea, ceguera y daño a los nervios periféricos. Se encontró en la literatura que más del 90% de los pacientes diabéticos presentan manifestaciones orales, dado que esta enfermedad daña gravemente los tejidos orales causando enfermedad periodontal, pérdida de dientes, xerostomía, caries, ardor en la boca, disfunción del gusto y de las glándulas salivales, retraso en la cicatrización de heridas, liquen plano, lengua geográfica y candidiasis. Cada vez hay más evidencia sobre una fuerte relación bidireccional entre la diabetes *mellitus* y la enfermedad periodontal (21).

Numerosos estudios han demostrado una conexión entre la enfermedad periodontal y el control glucémico, teniendo cada enfermedad un impacto potencial sobre la otra (22, 23).

La enfermedad periodontal se asocia a un peor control metabólico de la diabetes y es un hecho de observación clínica muy señalado cuando se comparan perfiles glucémicos de diabéticos con enfermedad periodontal, frente a otros que no la padecen.

La periodontitis puede comenzar o aumentar la resistencia a la insulina de manera similar a como lo hace la obesidad. La inflamación crónica generada por la liberación de estos mediadores de la inflamación

está asociada con el desarrollo de la resistencia a la insulina, que está además influenciada por factores ambientales (pero modificados por la genética), como la escasa actividad física, la alimentación inadecuada, la obesidad y las infecciones.

Al ser la enfermedad periodontal un estado inflamatorio crónico, la producción de citoquinas proinflamatorias podría ser el laxo de unión entre la enfermedad periodontal y la diabetes. Cada vez hay más pruebas que apoyan que la inflamación sistémica elevada (biomarcadores de estrés oxidativo y de fase aguda) es resultado de la entrada de organismos periodontales y de sus factores de virulencia en circulación, porcionando plausibilidad biológica para los efectos de la periodontitis en la diabetes. Las interacciones *AGE*, *-RAGE* (*receptor de AGE*) y las vías mediadas por el estrés oxidativo proporcionan vínculos mecánicos plausibles en la dirección de la diabetes y la periodontitis (24, 25, 26).

Prevención de la diabetes *mellitus* y la enfermedad periodontal

Realizar un buen diagnóstico para establecer la diabetes es importante, algunos síntomas de prediabetes son: aumento de la orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre (polifagia), baja de peso inexplicable, visión borrosa, dolores en las extremidades, infecciones constantes, náuseas, vómitos intensos, desmayos y pérdida de la conciencia (27).

El control metabólico es muy importante, ya que se establecen y analizan los parámetros normales de glucosa, la educación diabetológica, la dieta y el ejercicio son importantes para evitar el desarrollo de la diabetes *mellitus* 2.

Por su parte, el diagnóstico de la enfermedad periodontal se realiza por medio de la historia clínica al conocer y reportar signos, síntomas, estado sistémico, antecedentes familiares, entorno social y realizar la identificación de los factores de riesgo.

En este examen clínico se realiza una inspección del tejido blando, se sondea el surco gingival y se reporta en el periodontograma la magnitud de bolsas, sangrado, movilidad dental, presencia de fístulas, se exploran lesiones de furca y la pérdida de inserción clínica (28).

Adicionalmente, las radiografías periapicales son una herramienta fundamental para el periodoncista, ya que por medio de ellas se evalúan las pérdidas óseas, las lesiones apicales y otras.

Por último, el tratamiento periodontal consta de diferentes fases: de urgencia, sistémica, higiénica, correctiva y de mantenimiento. El objetivo principal de este tratamiento es cambiar la microflora del surco periodontal para devolver la salud a los tejidos de soporte dental. Los hábitos de higiene oral son muy importantes para controlar la salud periodontal, por lo que se deben usar los elementos adecuados como cepillo, hilo dental y enjuague bucal. El correcto cepillado tres veces al día, el cambio del cepillo cada tres meses, asistir a un control odontológico cada seis meses y mantener una alimentación saludable son factores importantes para mantener y controlar la salud oral (28).

Resultados y discusión

Con base en los estudios disponibles, se encontró evidencia y conexión entre la diabetes y la enfermedad periodontal, sin embargo, el número de estudios de cohortes es limitado. Se necesitan más estudios futuros de cohortes bien diseñados para apoyar la conexión entre estas dos enfermedades.

Conclusión

La atención interprofesional tiene como objetivo contribuir a mejorar la salud, el bienestar y la calidad de vida de las personas con diabetes *mellitus* y con enfermedad periodontal. Por lo tanto, la atención a las enfermedades bucodentales infecciosas y la derivación a los profesionales de la salud oral para su tratamiento pueden ser una herramienta importante para los profesionales de la atención médica en la prevención y el tratamiento de la diabetes *mellitus*.

La interrelación entre ambas afecciones deja constancia de la importancia de la necesidad de una buena comunicación entre el médico y el odontólogo de los pacientes diabéticos, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de que ambas enfermedades puedan estar ocurriendo simultáneamente.

El control de la enfermedad periodontal puede mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes *mellitus*. A su vez, un mejor control

glucémico puede contribuir a un mejor control de la enfermedad periodontal.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió ningún soporte financiero.

Conflicto de intereses

La autora declara que no tuvo ningún conflicto de interés asociado al desarrollo de la investigación.

Referencias

- [1] Asociación Colombiana de Endocrinología [Internet]. Diabetes y Covid-19: Cuidados especiales para personas con diabetes en época de coronavirus. Bogotá D. C.: ACE; 2020 [citado 2020 ag, 24]. Disponible en: <https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2020/03/Recomendaciones-ACE-sobre-Diabetes-y-Covid-19.p>
- [2] Hospital Universitario San Ignacio [Internet]. La Diabetes, la causa de 17 mil muertes en Colombia. Bogotá: Hospital Universitario San Ignacio; 2019 [citado 2020 ag. 24]. Disponible en: <http://www.husi.org.co/el-husi-hoy/la-diabetes-la-causa-de-17-mil-muertes-en-colombia>
- [3] Preshaw P, Bissett S. Periodontitis and Diabetes. Br Dent. 2019;227(7):577-84. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0794-5>
- [4] Pardo F, Hernández L. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. Rev Sal Pública. 2018;20(2):258-64. <https://doi.org/10.15446/rsap.v20n2.64654>
- [5] Ministerio de la Protección Social. Resolución Número 3577 De 2006, por la cual se adopta el Plan Nacional de Salud Bucal. 2006. p. 1-15.
- [6] Borgnakke W. IDF Diabetes Atlas: Diabetes and oral health - A two-way relationship of clinical importance. Diabetes Res Clin Pract. 2019;(157):1-19. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107839>
- [7] Rajkumar D, Subramaniam G, Natarajan S, Mahalingam L, Thangavelu K. Diabetes and periodontal disease. J Pharm Bioallied Sci. 2012;(supl. 2): S280-2.
- [8] Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet 2005;366:1809-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)
- [9] Casanova L, Hughes F, Preshaw P. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. Br Dent J. 2014;(217):433-7. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.907>
- [10] Negrato C, Tarzia O, Jovanović L, Montenegro L. Periodontal disease and diabetes mellitus. J Appl Oral Sci. 2013;21(1):1-12. <https://doi.org/10.1590/1678-7757201302106>
- [11] Bascones A, Matesanz P, Bermejo M, González M, Bascones J, Meurman J. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16(6):e722-9. <https://doi.org/10.4317/medoral.17032>
- [12] Manzon J, Caramello C. Diabetes y enfermedad periodontal, una relación de doble vía. Rev facultad odont. 2018;1(11):1-5. <https://doi.org/10.30972/rfo.1113864>
- [13] Lindhe L. Periodoncia clínica e implantología odontológica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011. p 486-487.
- [14] Gursoy U, Yildiz CS, Kononen E, Gursoy M, Dogan B. Salivary interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha in relation to periodontitis and glycemic status in type 2 diabetes mellitus. J Diab. 2015;7:681-8. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12228>
- [15] Herrera D, Rodríguez-Casanovas HJ, Herrera-Pombo JL. Diabetes y enfermedades periodontales [Internet]. Madrid: SEPA/ Fundación SED [citado 2016 en. 26]. 8 p. Disponible en: <https://www.sepa.es/images/>

- stories/SEPA/ESTAR_al_DIA/DIABETES/Dossier_DIABETES.pdf
- [16] Graves D, Ding Z, Yingming Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):214-24. <https://doi.org/10.1111/prd.12318>
- [17] Castillo G, López R, Tineo M, Villarreal N, Alarcón M. Diabetes mellitus y enfermedad periodontal: Revisión bibliográfica de la situación actual. *Rev Estomatol Herediana*. 2012;22(3):183-8. <https://doi.org/10.20453/reh.v22i3.125>
- [18] Viaña-Bermúdez FA, Erazo-Coronado AM, Crescente-Pertuz NA, Mustafa-Awadallah A, Rugeles-Estupiñan C. Factores influyentes en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus tipo II. *Salud Uninorte*. 2021;37(1),38-51. <https://doi.org/10.14482/sun.37.1.616.46>
- [19] Abdalrahman R, Gismalla B. The impact of chronic periodontitis on serum tumor necrosis factor- α and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Saudi J Health Sci*. 2021;10(1):7-13. https://doi.org/10.4103/sjhs.sjhs_224_20
- [20] Bascones A, Martínez M, Boscones J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin*. 2015;145(1):31-5. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.07.019>
- [21] Nazir M, Alghamdi L, Al-Kadi M, Al-Beajan N, Alrashoudi L, Alhussan M. The burden of Diabetes, Its Oral Complications and Their Prevention and Management. *Maced J Med Sci*. 2018;6(8):1545-53. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.294>
- [22] Genco R, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):59-65. <https://doi.org/10.1111/prd.12271>
- [23] Stanko P, Izakovicova L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(1):35-8. <https://doi.org/10.5507/bp.2014.005>
- [24] Wu C, Yuan Y, Liu H, Li S, Zhang B, Chen W, *et al*. Relación epidemiológica entre periodontitis y diabetes mellitus tipo 2. *BMC Oral Health*. 2020;20(204). <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01180-w>
- [25] Qayum B, Syed A, Izhar F, Ali A. Bidirectional relationship between diabetes and periodontal disease: review of evidence. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(9):766-8.
- [26] Lee CY, Kuan YH, Tsai YF, Tai CH, Tsai TH, Huang KH. Correlation between Diabetes Mellitus and Periodontitis in Taiwan: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;150:245-52. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.03.019>
- [27] Choptian-Fiorese IF, Camargo-Gomes J, Custódio-dos-Santos BC, Wachter F, Piana EA, Costa-Brancahão RM, *et al*. Effects of the Association of Periodontitis and Type 1 Diabetes Mellitus Induced on Periodontal Tissues and the Duodenal Mucosa of Wistar Rats. *Inflammation*. 2021;44(2):704-13. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01369-9>
- [28] OMS. https://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index1.html
- [29] Ferro M, Gómez M. Fundamentos de la odontología periodoncia. Bogotá: Editorial Javeriana; 2007.
- [30] Mealey BL, Oates TW. American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006;77:1289-303. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050459>
- [31] Faria R, López A, Rodríguez H, Herrera D. Efectos de las enfermedades periodontales sobre la diabetes. *Av Diabetol*. 2013;29(5):151-9. <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.07.003>
- [32] Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *J Dent Res*. 2011;90:41-6. <https://doi.org/10.1177/0022034510381902>
- [33] Morita I, Inagaki K, Nakamura F, Noguchi T, Matsubara T, Yoshii S, *et al*.

- Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *J Dent Res.* 2012;91:161-6. <https://doi.org/10.1177/0022034511431583>
- [34] Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: Systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol.* 2013;40(supl. 14):S135-52. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12080>
- [35] Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldan S, Progulské A. Periodontal bacterial invasion and infection: Contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol.* 2013;40(supl. 14):S30-50. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12079>
- [36] Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP, Rossa-Junior C, Abdalla DS, Faulin-Tdo E, *et al.* Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory marker in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1353-62. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3397>
- [37] Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? *Dent Clin North Am.* 2010;54:163-81. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2009.10.002>
- [38] Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: Effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol.* 2011;38:142-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01652.x>
- [39] Engebretson SP, Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study. *Pharmacol Res.* 2011;64:624-9. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.06.024>
- [40] Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2010;55:970-4. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.08.001>
- [41] Munenaga Y, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: Results from the Hiroshima Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:53-60. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.028>

Histotal®

Colecalciferol 25.000UI en ampolla bebible

La presentación ideal de Vitamina D3 en altas dosis



Permite titular el tratamiento
según la necesidad del paciente.

Ampolla bebible en
base de aceite de oliva.



Caja x 4 ampollas



Comodidad posológica:
dosis semanal o mensual.



Vehículo oleoso que brinda
mejor absorción y mayor
biodisponibilidad.

Caso clínico

Embolia pulmonar como hallazgo inicial de enfermedad de Graves

Sebastián Arenas ¹, Luz Amaya Veronesi ¹, Paula Daniela Nieto Zambrano ¹,
Dayann Estefany Mendieta Roa ¹, Laura Alejandra Suárez Pinto ¹, William Rojas ¹

¹ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Arenas S, Amaya-Veronesi L, Nieto-Zambrano PD, Mendieta-Roa DE, Suárez-Pinto LA, Rojas W. Embolia pulmonar como hallazgo inicial de enfermedad de Graves. Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab. 2021;8(2):e712.
<https://doi.org/10.53853/encr.8.2.712>

Recibido: 23/Sept/2020

Aceptado: 27/Sept/2021

Publicado: 15/Oct/2021

Resumen

Introducción: la enfermedad de Graves se conoce como una de las patologías tiroideas de origen autoinmunitario más frecuentes a nivel mundial. Se caracteriza por un aumento en la producción de hormonas tiroideas y de factores de coagulación, lo que produce un síndrome clínico con componente autoinmune y metabólico, propio de la respuesta fisiológica al estímulo de la tiroxina, constituyendo un factor de riesgo para eventos tromboticos.

Se ha descrito la relación entre la función tiroidea y la hemostasis a nivel corporal demostrando que las altas concentraciones de hormona tiroidea se relacionan con un mayor riesgo de trombosis venosa.

Presentación del caso: se trata de una mujer con clínica y diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, con antibiótico de terapia empírica, con evolución clínica estacionaria, de progresivo requerimiento de oxígeno suplementario, taquicardia persistente y dolor torácico de características pleuríticas. Se sospecha embolia pulmonar, confirmando diagnóstico con angiotomografía de tórax que corrobora el compromiso trombotico. Se hicieron tamizajes de trombofilias, encontrando incidentalmente una función tiroidea alterada, diagnosticando hipertiroidismo, por lo que se indicó la realización de una gammagrafía de tiroides en la cual se observó captación de radioisotopo siendo concordante con etiología autoinmune. Se documenta y realiza el diagnóstico de embolia pulmonar como hallazgo inicial de enfermedad de Graves.

Discusión y conclusión: la enfermedad tiroidea, particularmente la enfermedad de Graves, es subestimada como etiología dentro del abordaje de pacientes con trombofilia. La valoración de la función tiroidea dentro del abordaje de los pacientes con eventos tromboembólicos debe considerarse para favorecer un abordaje integral y una orientación terapéutica dirigida.

Palabras clave: enfermedades de la tiroides, hipertiroidismo, enfermedad de Graves, trombosis, embolia y trombosis, embolismo pulmonar.

 **Correspondencia:** Sebastián Arenas, Cl. 10 # 18-75, Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José, Sociedad de Cirugías de Bogotá, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia.
Correo-e: semaldonado@fucsalud.edu.co

Pulmonary embolism as an initial finding of Graves' disease

Abstract

Introduction: Graves' disease is known as one of the most frequent thyroid pathologies of autoimmune origin worldwide. It is characterized by an increase in the production of thyroid hormones and coagulation factors; which produces a clinical syndrome with an autoimmune and metabolic component. Characteristic of the physiological response to thyroxine stimulation, constituting a risk factor for thrombotic events.

The relationship between thyroid function and hemostasis at the body level has been described, showing that high concentrations of thyroid hormone are related to an increased risk of venous thrombosis.

Case presentation: This is a woman with symptoms and a diagnosis of community-acquired pneumonia with empirical antibiotic therapy, with stationary clinical course, progressive requirement for supplemental oxygen, persistent tachycardia and chest pain with pleuritic characteristics. Pulmonary embolism is suspected, confirming diagnosis with chest CT angiography that confirms thrombotic involvement. Screening for thrombophilia was performed, incidentally finding altered thyroid function diagnosing hyperthyroidism, for which a thyroid scintigraphy was indicated in which radioisotope uptake was observed, being consistent with autoimmune etiology. The diagnosis of pulmonary embolism is documented and made as the initial finding of Graves' disease.

Discussion and conclusion: Thyroid disease (particularly Graves' disease) is underestimated as an etiology in the management of patients with thrombophilia. The assessment of thyroid function within the approach of patients with thromboembolic events should be considered to favor a comprehensive approach and targeted therapeutic orientation.

Keywords: Thyroid Diseases, Hyperthyroidism, Graves Disease, Thrombosis, Embolism and Thrombosis, Pulmonary Embolism.

Destacados

- La enfermedad de Graves favorece el riesgo de eventos tromboembólicos.
- El hipertiroidismo favorece el incremento de factores de coagulación como el factor VIII, el IX y el X, así como el gen inhibidor activador del plasminógeno (PAI-1) y el factor de Von Willebran.
- En paciente con eventos tromboembólicos, el tamizaje de trombofilias debe incluir la valoración de la función tiroidea.

Introducción

La enfermedad de Graves es la patología autoinmune órgano-específica más común, denominada así en honor al doctor Robert James Graves, cirujano irlandés que la describió por primera vez en 1835. Esta se caracteriza por hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y dermatopatía (mixedema pretibial), relacionando ocasionalmente estados variables de hipercoagulabilidad (1).

Esta enfermedad tiene una incidencia más alta en mujeres que en hombres, con una relación de 10:1 y su presentación es más predominante entre la segunda y la quinta década de la vida. Las manifestaciones clínicas más comunes son nerviosismo, fatiga, palpitations, intolerancia al calor, pérdida de peso, taquicardia, tremor distal, debilidad muscular (> 50%), entre otros, los cuales (todos) son causados por el exceso de hormonas tiroideas y la actividad

beta-adrenérgica incrementada. Los hallazgos de laboratorio son niveles suprimidos de TSH y niveles de T3 y T4 incrementados (1).

El hipertiroidismo es el hallazgo más común, el cual es causado directamente por anticuerpos dirigidos contra el receptor tirotrópico (anti-TSHR), el cual induce la activación permanente del receptor y que resulta en estimulación, síntesis y secreción de hormonas tiroideas (2,3).

En el hipertiroidismo se ha observado un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis con aumento de los factores de coagulación VIII, IX, X y del gen inhibidor activador del plasminógeno (PAI-1) (4). Estos niveles de factores aumentan en relación a las crecientes concentraciones de hormonas tiroideas, lo que constituye un factor de riesgo para eventos trombóticos (5).

La asociación entre el sistema hemostático y las enfermedades tiroideas se conoce desde el año de

1913, cuando Kaliebe informó acerca de un episodio de trombosis venosa cerebral en un paciente con tirotoxicosis (6); sin embargo y a pesar de que se han documentado varias alteraciones en los sistemas de coagulación que conducen a un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con hipertiroidismo, no se han logrado dilucidar completamente las vías y los mecanismos patogénicos exactos para explicar esta asociación (5, 7).

A lo largo del tiempo se han descrito diversas anomalías adquiridas de la coagulación y la fibrinólisis en pacientes con disfunción tiroidea. Estas varían desde alteraciones subclínicas de laboratorio hasta hemorragias mayores en pacientes con hipotiroidismo manifiesto o eventos tromboembólicos fatales en pacientes hipertiroideos, con un aumento de la mortalidad a largo plazo por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (8), ello representa el 18% de las muertes asociadas con tirotoxicosis (9), donde se ha logrado demostrar que las hormonas tiroideas cumplen una función importante en la modulación de la hemostasia (10).

A través de numerosos estudios se ha logrado evidenciar la presencia de eventos tromboticos (como la trombosis venosa profunda, TVP) en pacientes con hipertiroidismo sintomático, en los cuales se desencadenó un estado de hipercoagulabilidad debido a niveles elevados del factor VIII y del factor von Willebrand, la disfunción endotelial y el aumento de la adhesión plaquetaria (8, 9).

A continuación se presenta el caso de una paciente que debuta con tromboembolismo pulmonar no provocado y una posible asociación con hipertiroidismo de novo.

Presentación del caso

Se trata de una paciente de sexo femenino de 64 años, quien ingresa al servicio de urgencias refiriendo un cuadro clínico de ocho días de evolución consistente en dolor torácico de características pleuríticas, asociado a disnea progresiva hasta presentarse incluso en reposo. Adicionalmente, tiene múltiples accesos de tos con movilización de secreciones de aspecto purulento, ocasionalmente hemoptoico y fiebre cuantificada en 38,5 °C.

Como antecedentes refirió hipertensión arterial y asma, por lo que recibía manejo con losartán, salbutamol y bromuro de ipratropio a necesidad.

A la revisión por sistemas comentó que tuvo pérdida no intencional de 12 kilos en los últimos dos meses, palpitations ocasionales, cuadros intermitentes de deposiciones de consistencia líquida y episodios inexplicables de diaforesis.

Al examen físico de ingreso se encuentra una paciente normotensa, taquicárdica, con taquipnea y en la auscultación se encontró una disminución de ruidos respiratorios a nivel de base pulmonar derecha, con estertores de burbuja fina en campos medios y sin signos de bronco-obstrucción.

En el servicio de urgencias se le realiza un electrocardiograma que documenta la presencia de taquicardia supraventricular, para lo cual fue manejada con dosis única de betabloqueador oral con posterior mejoría en frecuencia cardiaca.

Se realizan paraclínicos de extensión sin evidencia de respuesta leucocitaria, sin anemia, ni irregularidades en el conteo plaquetario, destacando una importante cayademia (34%) en el hemograma, con parámetros de función renal y electrolitos normales, gases arteriales en equilibrio de ácido base pero con hipoxemia (PO₂ 55 mm Hg). Los Rx de tórax de ingreso (figura 1) mostraban como hallazgos de relevancia una radio-opacidad a nivel basal derecha, por lo cual y teniendo en cuenta el cuadro clínico referido, hacen suponer un posible cuadro consolidativo de etiología infecciosa para el cual se inicia antibioticoterapia empírica.

Posterior al comienzo del manejo médico, se observó una evolución clínica estacionaria con aumento de los requerimientos de O₂ suplementario hasta requerir un alto flujo mediante el sistema Ventury al 50%, con taquicardia persistente y dolor pleurítico, por lo que se plantea como posibilidad diagnóstica una embolia pulmonar aguda, razón por la que realiza angiotomografía de tórax (angio TAC), el cual corrobora el compromiso trombotico sobre la rama lobar derecha y de las segmentarias en el lóbulo inferior derecho (figuras 2).

Posterior a la confirmación del diagnóstico de embolismo pulmonar, se inicia el manejo de anticoagulante a dosis plena y se amplían los estudios



Figura 1. Rx de tórax en proyecciones PA y lateral

Nota explicativa de la imagen: se destaca la pérdida de ángulo costo-diafragmático derecho en relación con radio-opacidad que compromete el lóbulo inferior derecho, la cual igualmente genera pérdida de la radio-lucidez retrocardiaca.

Fuente: elaboración propia.

en búsqueda de etiología maligna o autoinmune mediante ANAs, ENAs, $\beta 2$ Glicoproteína (IgM e IgG), anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, resultando negativos. Adicionalmente, se corroboró la ausencia de lesiones sugestivas de neoplasia en estudios como TAC de cuello, tórax y abdomen e igualmente se solicitó un perfil metabólico, en donde llama la atención la presencia de TSH suprimida ($< 0,015$ uUI/mL), razón por la que se obtiene una muestra para procesamiento de T4L, la cual se encuentra elevada ($64,3$ pmol/L) y confirmando de esta manera el diagnóstico de hipertiroidismo.

La paciente es valorada por el servicio de Endocrinología, quienes solicitan una gammagrafía de tiroides que muestra una importante captación de radioisótopo (figura 3), lo cual es concordante con una etiología autoinmune (enfermedad de Graves).

Posteriormente, se da inicio de terapia antitiroidea con metimazol, confirmando una progresiva reducción de T4L ($45,9$ y $40,6$ pmol/L). Igualmente, se realiza una medición de anticuerpos antirreceptores de TSH, los cuales se encontraron elevados ($1,6$ UI/L), favoreciendo el diagnóstico de enfermedad de Graves. Desde el punto de vista

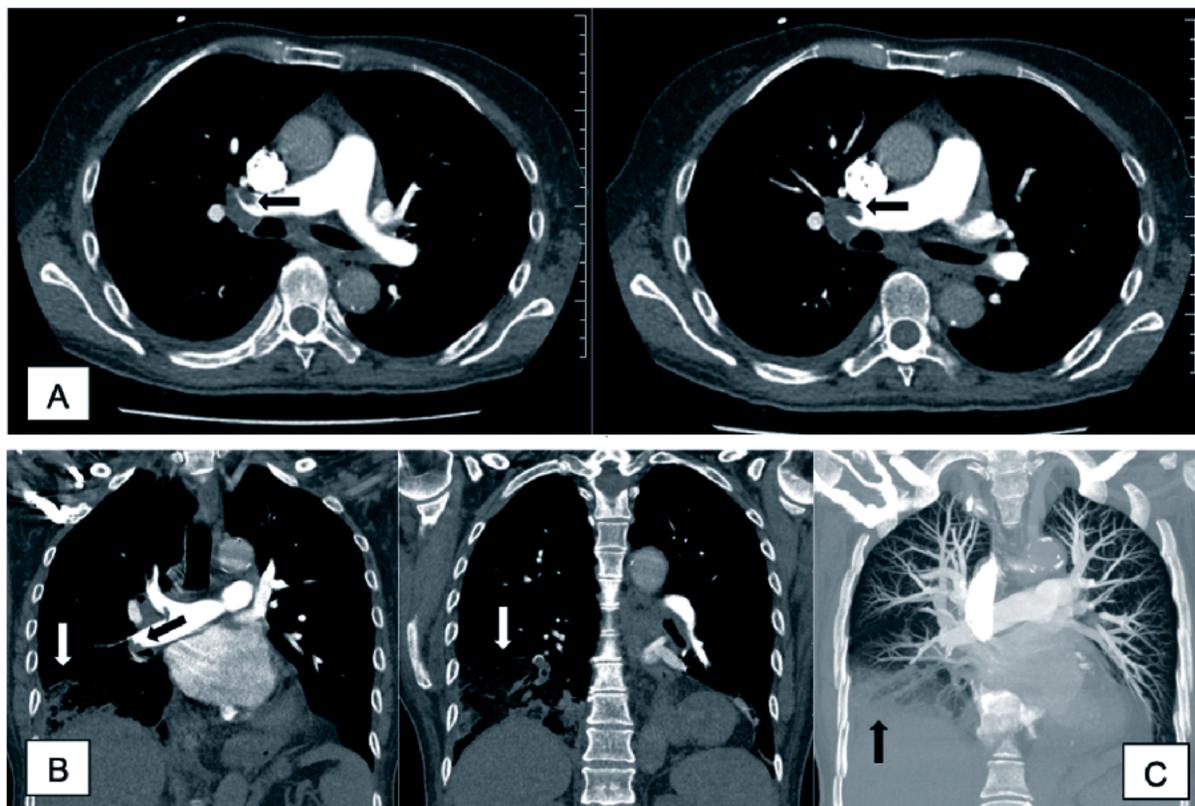
clínico, la paciente progresivamente presenta una estabilización de sus constantes vitales: paulatina normalización de cifras de frecuencia cardiaca, así como adecuada tolerancia a la reducción de aporte de oxígeno, alcanzando metas de SaO₂ al medioambiente con remisión de accesos de tos, así como de la expectoración.

Al presentar una mejoría de su sintomatología, la paciente egresa de la institución a su domicilio, continuando controles con el servicio de Endocrinología ambulatoria y terapia antitiroidea.

Discusión

Las patologías tiroideas tienen un amplio y variado espectro de presentación clínica, esto como resultado de la falta o el exceso en la función de la tiroxina, involucrada en un importante número de vías metabólicas para el funcionamiento de todo el organismo, incluyendo la homeostasis sanguínea.

El hipertiroidismo se ha relacionado con alteraciones hemostáticas que predisponen a estados variables de hipercoagulabilidad (6). Esto se ha demostrado por un aumento de los niveles



Figuras 2. AngioTAC de vasos de tórax

Nota explicativa por imagen: (A) ventana angiográfica horizontal donde se observa el compromiso trombótico de la arteria pulmonar derecha; (B) ventana angiográfica frontal donde se observa la presencia de material trombótico que ocluye el flujo de la arteria pulmonar derecha y de su rama al lóbulo inferior derecho, además de infarto pulmonar en segmento posterior de lóbulo inferior derecho; (C) ventana de vasos pulmonares donde se observa el defecto de paso de medio de contraste a vasos pulmonares de lóbulo inferior derecho.

Fuente: elaboración propia.



Figura 3. Gammagrafía nuclear de tiroides

Nota explicativa de la imagen: se observa un aumento de tamaño, una captación uniforme del radiofármaco y los hallazgos compatibles con bocio hipercaptante.

Fuente: elaboración propia.

plasmáticos del factor de von Willebrand (FvW) en pacientes con TSH suprimida y una función plaquetaria mejorada en comparación con pacientes eutiroideos (8). De igual forma, se ha reportado un incremento en los niveles de los factores de coagulación II, VII y X (11).

En el estudio de Koster *et al.* (12) se reportó que los pacientes con hipertiroidismo tenían niveles aumentados de fibrinógeno plasmático, factor IX, FvW, antitrombina e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI -1), junto con niveles reducidos de factor X y activador del plasminógeno tisular (t-PA), lo que sugiere una actividad fibrinolítica plasmática globalmente reducida.

Los factores de riesgo que predisponen a eventos procoagulantes se relacionan con la triada de Virchow, pues se ha reportado que los pacientes con hipertiroidismo a menudo pueden presentar disfunción endotelial, disminución de la actividad fibrinolítica y estados de hipercoagulación que contribuyen al desarrollo de trombosis venosa y un mayor riesgo de embolia pulmonar (13).

No obstante, es de resaltar que la disfunción tiroidea, pese a relacionarse con alteraciones de la coagulación sanguínea, no es la causa más frecuente dentro del estudio de una trombofilia, razón por la cual debe considerarse dentro de los factores de exclusión al momento de orientar un abordaje diagnóstico de una coagulopatía. Como lo muestra el caso, la paciente mostraba signos y síntomas que exponían un cuadro constitucional crónico que obligaba a descartar otras causas, las cuales se vieron mimetizadas por la disfunción tiroidea que se diagnosticó.

Está bien establecido que la actividad del factor VIII de coagulación plasmática se correlaciona positivamente con la tasa metabólica tisular y los niveles de catecolaminas plasmáticas. Por su parte, una actividad adrenérgica excesiva, que ocurre en pacientes con hipertiroidismo, puede contribuir directamente a un aumento de la producción de factor VIII y en algunos estudios se ha descrito que el propranolol puede inhibir el aumento de FVIII en pacientes con hipertiroidismo (14).

En este sentido, se podría proponer que un peor control en la función tiroidea deriva en un mayor riesgo de eventos trombóticos. En el estudio de Rogers y colaboradores se informó que 21 de 22

pacientes con hipertiroidismo no tratados tenían niveles aumentados de actividad del factor VIII plasmático (FVIII: C), antígeno del FvW y cofactor de ristocetina (FvW: Rco), lo cual se normalizó después del tratamiento farmacológico con antitiroideos (15).

Cabe anotar que la anticoagulación sigue siendo el pilar del tratamiento en cualquier condición trombótica independiente de su localización. La elección de la terapia anticoagulante debe hacerse de manera individualizada, particularmente a la condición de cada paciente. Hasta la fecha, en hipertiroidismo no se conoce una recomendación específica para la prescripción o el manejo anticoagulantes, sin embargo, son de tener en cuenta las interacciones farmacoterapéuticas que pueden tener estos medicamentos con los fármacos antitiroideos, ya que pueden tener una reducción en sus concentraciones plasmáticas (como en el caso de la warfarina), es por tal motivo que las terapias con heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux siguen siendo de elección por su baja interacción farmacológica (2, 3, 6).

De esta forma, es demostrada la relación entre eventos trombóticos e hipertiroidismo. Por su parte, la trombosis venosa profunda es el evento trombótico más frecuentemente reportado, así como trombosis en venas cerebrales, aunque en el estudio de Franchini *et al.* se documentaron cuatro pacientes con embolia pulmonar no provocada, en probable relación con hipertiroidismo manifiesto (3). En otro estudio, el riesgo de tener embolia pulmonar durante un periodo de seguimiento a cinco años fue 2,31 veces mayor para los pacientes con hipertiroidismo que para los pacientes eutiroideos (16).

En Latinoamérica se cuenta con dos reportes: una revisión en donde Palma *et al.* describen un caso de trombosis en senos venosos cerebrales relacionado con hipertiroidismo y enfermedad de Graves (17) y otro donde Benavides *et al.* describen el caso de un paciente con trombosis venosa profunda que muestra hipertiroidismo como único

factor predisponente (9). En nuestro conocimiento, el presente caso es el primero que se reporta entre enfermedad de Graves y embolia pulmonar.

Se hace fundamental reconocer al hipertiroidismo y a la enfermedad de Graves como predisponentes de alteración en la homeostasis sanguínea. El reconocimiento de esta patología dentro del abordaje y estudio de cualquier evento trombotico resulta fundamental para una adecuada orientación diagnóstica y terapéutica, por lo que se deben invertir mayores esfuerzos en investigación para objetivar y estandarizar su orientación diagnóstica, así como establecer las mejores indicaciones en intervención, tiempo de esta y seguimiento de estos pacientes.

Conclusiones

El abordaje del paciente con trombofilia debe ser integral; debe incluir una valoración complementaria del estado metabólico del individuo para reafirmar la adecuada funcionalidad de la tiroides. El reconocimiento de la enfermedad de Graves como una patología con un potencial trombofílico permitiría más diagnósticos oportunos y terapias de manejo precoces, con un impacto sobre el pronóstico tanto de la enfermedad tiroidea como del evento tromboembólico que con ella se relaciona.

Agradecimientos

A los doctores Daniela Jurado y Juan Nofal, quienes fueron partícipes en el diagnóstico, evolución y seguimiento del caso de la paciente, así como al profesor John Jaime Sprockel, instructor del Servicio de Medicina Interna de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y el Hospital de San José - Sociedad de Cirugías de Bogotá, quien fue líder en la conducción y el direccionamiento de este.

Declaración de fuentes de financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

- [1] Cieza-Diaz D, Centeno-Clemente C, Pinto-Valdivia M. Características clínicas, perfil hormonal y marcadores de autoinmunidad de pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered.* 2008;19(4):152-7. <https://doi.org/10.20453/rmh.v19i4.957>
- [2] Elbers LPB, Squizzato A, Gerdes VEA. Thyroid disorders and hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(7):676-82. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666825>
- [3] Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases: haemostasis and thrombosis. *Hematology.* 2006;11(3):203-8. <https://doi.org/10.1080/10245330600667591>
- [4] van Zaane B, Stuijver DJF, Squizzato A, Gerdes VEA. Arterial and venous thrombosis in endocrine diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(5):489-95. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343889>
- [5] Debeij J, Dekkers OM, Asvold BO, Christiansen SC, Naess IA, Hammerstrom J, *et al.* Increased levels of free thyroxine and risk of venous thrombosis in a large population-based prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1539-46. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04818.x>
- [6] Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VEA. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2415-20. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0199>
- [7] Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(4):387-92. <https://doi.org/10.1177/1076029610364521>

- [8] Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3006-12. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2644>
- [9] Benavides J, Vivas J, Jaramillo G, Berna L. Trombosis venosa profunda en un paciente con hipertiroidismo de novo. Presentación de caso. *Rev Repert Med y Cirugía.* 2017;26(1):44-9. <https://doi.org/10.1016/j.reper.2017.03.004>
- [10] Rodilla-Fiz A, Garvía-López M, Gómez-Garrido M, Girón-la-Casa M. Alteraciones de la hemostasia y trombosis asociadas a enfermedad tiroidea, a propósito de 2 casos. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2015;63(6):357-60. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2015.10.004>
- [11] Loeliger EA, van-Der-Esch B, Mattern M, Hemker H. The biological disappearance rate of prothrombin, factors VII, IX and X from plasma in hypothyroidism, hyperthyroidism, and during fever. *Thromb Diath Haemorrh.* 1964;1(10):267-77. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1654782>
- [12] Koster T, Blann A, Briët E, Vandenbroucke J, Rosendaal F. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345(8943):152-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90166-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90166-3)
- [13] Grine S, Charfi N, Kamoun M, Mnif F, Ben-Naceur B, Rekik N, *et al.* Hyperthyroidism: A rare cause of pulmonary embolism: Report of two cases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(6):1104-7. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.122640>
- [14] Maes J, Michotte A, Velkeniers B, Stadnik T, Jochmans K. Hyperthyroidism with increased factor VIII procoagulant protein as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(4):458. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.4.458>
- [15] Rogers J, Shane S, Jencks F. Factor VIII activity and thyroid function. *Ann Intern Med.* 1982;97(5):713-6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-5-713>
- [16] Lin H, Yang L, Kang J. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2176-81. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03993.x>
- [17] Palma DA, Popescu BM. Trombosis de senos venosos cerebrales e hipertiroidismo de Graves ¿un factor predisponente? *Rev Fac Med Univ Nac Nord.* 2004;22(1/2):16-8.

Que la diabetes no marque la vida de su paciente

- Se ha demostrado que el control glucémico puede mejorar con un buen entrenamiento en técnica de inyección (incluida la educación en rotación del sitio de la inyección), la no reutilización de agujas, la detección y manejo de la Lipohipertrfia, la longitud de la aguja y, en algunos casos, la transición a una aguja más corta.¹
 - Reducción media del 1% en A1c a 6 meses¹
 - Reducción media de 0,58% en A1c a 3 meses²
- La reutilización de la aguja puede dañar la punta biselada y generar rasgado. Esta acción está relacionada al endurecimiento de la grasa debajo de la piel (formación de Lipohipertrfia). Estos endurecimientos pueden afectar la absorción de insulina, lo que dificulta el control de la glucosa en sangre.^{3,4}
- Beneficie a sus pacientes con la tecnología BD EasyFlow™. Le asegura una técnica de inyección óptima mientras mejora la experiencia en el momento de la inyección.⁵

Programa Educativo para paciente con diabetes de BD Colombia



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

www.tocayrota.com

Referencias:

- Misnikova et al. A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Proper Insulin Injection Technique Training on Glycemic Control. *Diabetes Ther.* Published online October 13, 2017.
- Grassi, G. et al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin & Transl Endocrin.* Dec 2014;1(4):145-150.
- Frid AH, et al. *Mayo Clinic Proceedings.* 2016;91(9): 1231-1255.
- Blanco M, et al. *Diabetes Metab* 2013;39(5):445-53
- Gibney M, Arce C, Byron K, Hirsch L. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(6): 1519-1530.
- Hirsch LJ, et al. Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2012;6(2):328-35.
- Aronson R., et al. (2013). Insulin pen needles. Ects of extra thin-wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. *Clinical Therapeutics, In Press, Corrected proof.* Available online: 20 June 2013

BD, el logo BD y todas las otras marcas registradas son propiedad de Becton Dickinson and Company © 2021. Todos los derechos reservados.

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

BD-50038

EasyFlow™ Technology

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



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



4 mm



Tecnología BD PentaPoint™

Más biseles diseñados para una mayor comodidad.⁶



Pared interna más delgada

Mayor flujo de insulina que requiere menor fuerza del pulgar para presionar el botón del pen y brinda mayor confianza en que se ha administrado la dosis completa.⁷



Tecnología BD EasyFlow™

Permite inyecciones más fáciles y rápidas.⁷



Caso clínico

Rol de la suplementación de selenio en el tratamiento del hipotiroidismo

Angélica María González Clavijo  ¹, Juan David Muñoz Loaiza ²,
Alejandro Márquez Fernández ², Laura Marcela Chávez Rodríguez ²,
Laura Alejandra Campos González ², David Felipe Alfonso Cedeño ²,
Luis Felipe Rojas Serna ²

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

²Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: González-Clavijo AM, Muñoz-Loaiza JD, Márquez-Fernández A, Chávez-Rodríguez LM, Campos-González LA, Alfonso-Cedeño DF, *et al.* Rol de la suplementación de selenio en el tratamiento del hipotiroidismo. Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab. 2021;8(2):e603. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.603>

Recibido: 22/Sept/2020

Aceptado: 11/Oct/2021

Publicado: 15/Oct/2021

Resumen

Introducción: el hipotiroidismo es una endocrinopatía caracterizada por la acción o la producción deficiente de las hormonas tiroideas en el organismo. Una de las etiologías menos frecuentes es la disfunción en las desyodasas, la cual puede sospecharse cuando el perfil tiroideo evidencia hormona tiroestimulante (TSH) elevada, tiroxina (T4) libre alta con triyodotironina (T3) total o libre baja.

Objetivo: dar a conocer un caso de hipotiroidismo tratado exitosamente con selenio y levotiroxina, así como describir el papel del selenio en la enfermedad tiroidea.

Presentación del caso: hombre de 22 años con alteraciones en el perfil tiroideo caracterizado por TSH y T4 libre altas y T3 en el límite inferior, sin hallazgo de adenomas de hipófisis, mutaciones en el gen receptor de hormona tiroidea (THRB) o alteraciones en las globulinas transportadoras de tiroxina, que se trató exitosamente con suplencia de hormona tiroidea y selenio.

Discusión y conclusión: frente a concentraciones anómalas en los niveles de TSH, T4 y T3, no fácilmente explicables por otras causas, las alteraciones en la síntesis o función de las desyodasas deben considerarse. El tratamiento con selenio y levotiroxina podría ayudar en el manejo de esta patología.

Palabras clave: selenio, selenoproteína, hipotiroidismo, triyodotironina, tiroxina.

 **Correspondencia:** Angélica María González-Clavijo, Carrera 30 No. 45-03, edificio 471, piso: 4, oficina 406, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Correo electrónico: angelik_md@yahoo.com

Role of selenium substitution in the treatment of hypothyroidism

Abstract

Introduction: Hypothyroidism is an endocrinopathy characterized by deficient action or production of thyroid hormones in the body. One of the less frequent etiologies is dysfunction of the deiodinase enzymes, which can be suspected when the thyroid profile shows elevated thyroid-stimulating hormone (TSH), high free thyroxine (T4) and low total or free triiodothyronine (T3).

Purpose: To discuss a case of hypothyroidism successfully treated with selenium and levothyroxine and to describe the role of selenium in thyroid disease.

Case presentation: 22-year-old man with abnormal thyroid profile characterized by elevated TSH, high free T4, and T3 in the lower limit, without finding of pituitary adenomas, mutations in the thyroid hormone receptor gene (THRB) or alterations in the Thyroxine-binding globulin, who was successfully treated with thyroid hormone and selenium supplementation.

Conclusion: when abnormal concentrations in TSH, T4 and T3 levels are not easily explained by other causes, disorders of the synthesis or function of deiodinases should be considered. Treatment with selenium and levothyroxine could help in the management of this pathology.

Key-words: Hypothyroidism, Selenium, Thyroxine, Triiodothyronine, Endocrine System Diseases.

Destacados

- El desconocimiento de etiologías de hipotiroidismo menos frecuentes como la disfunción en desyodasas, conlleva al retraso en el diagnóstico y el tratamiento.
- Debido a la naturaleza de las desyodasas como selenoproteínas, la suplementación con el selenio podría mejorar la función biológica de estas enzimas.
- El rol del selenio en la patología tiroidea se ha estudiado de manera amplia para la enfermedad autoinmune; se necesitan más estudios para la evaluación de la utilidad en la patología no autoinmune.

Introducción

Las hormonas secretadas por la glándula tiroides (T4, T3) son importantes para diversos procesos en el cuerpo, como la regulación del metabolismo de lípidos, el ritmo cardiaco, la temperatura, el correcto funcionamiento cognitivo, la tasa metabólica basal, entre otros (1). La falta de esta hormona (bien sea por problemas centrales o periféricos) conlleva al hipotiroidismo, el cual se puede manifestar con fatiga, letargo, aumento de peso, estreñimiento, cognición alterada e infertilidad, entre muchos otros síntomas (2, 3).

Una de las causas de hipotiroidismo menos documentadas es la deficiencia de desyodasas, selenoproteínas que participan en el catabolismo de las hormonas tiroideas (4). Específicamente, la desyodasa tipo 2 (D2) es la principal responsable por la conversión de T4 a T3, la forma activa de estas hormonas (5). La disfunción en esta proteína ocasionaría altos niveles de T4 y bajos niveles de T3, desencadenando no solo el déficit de la actividad hormonal tiroidea, sino una elevación de los niveles de TSH debido a la pérdida del retrocontrol negativo (6).

El desconocimiento de esta forma de hipotiroidismo podría llevar a los médicos tratantes a una demora en el diagnóstico y el tratamiento oportuno. A continuación, se realiza un caso clínico de difícil diagnóstico de un paciente joven con presunta disfunción en desyodasas, tratado con levotiroxina (LT4) y selenio.

Presentación del caso clínico

Paciente de 22 años consulta por diaforesis de larga data de predominio en manos y pies, que aumenta con el estrés. Dentro de sus antecedentes familiares destaca hipotiroidismo. Al examen físico el único hallazgo relevante es bocio grado I, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se le pide perfil tiroideo en el cual se encuentra TSH en 7,79 ng/dl y T4 libre en 1,76 ng/dl (figura 1, fecha 2016/02). Se le deja seguimiento sin tratamiento farmacológico.

A los cinco meses, se repite el perfil tiroideo encontrándose TSH y T4 libre que superan los valores previos (figura 1, fecha 2016/07). En los paraclínicos se encuentra perfil lipídico, función

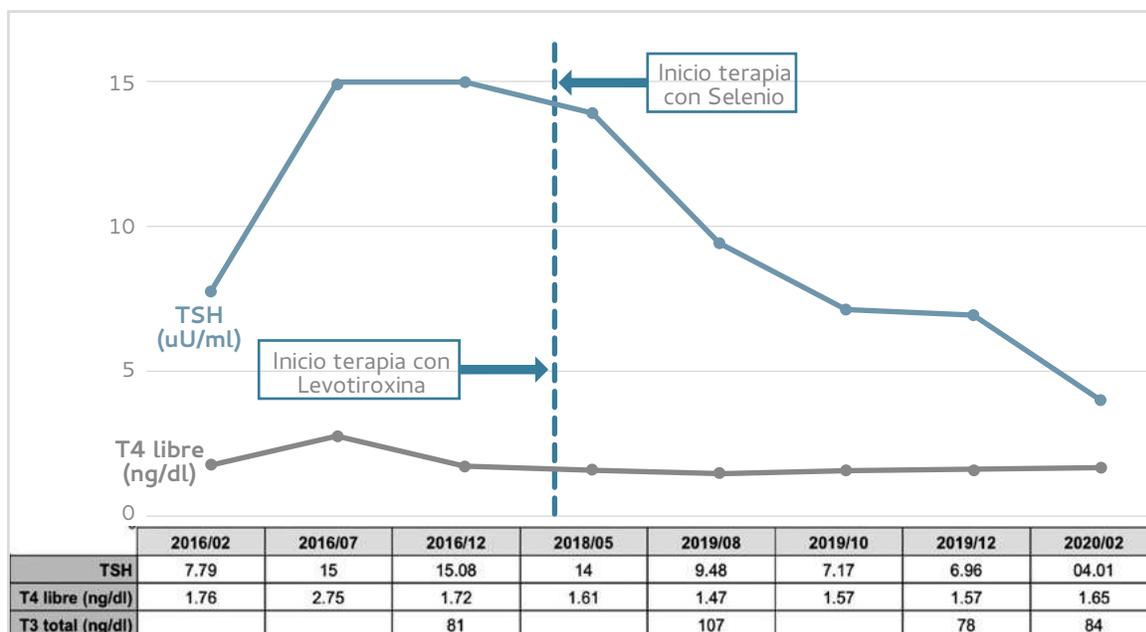


Figura 1. Evolución del perfil tiroideo

Fuente: elaboración propia.

hepática, creatinina, prolactina y testosterona en niveles normales, pero llaman la atención los niveles de TSH, T4 total y T4 libre altos para el punto de corte del laboratorio, mientras que T3 total y T3 libres son normales (figura 1, fecha 2016/12). La ecografía mostró un aumento en el volumen tiroideo, una disminución de la ecogenicidad del parénquima y múltiples lesiones microquísticas. Los niveles de anticuerpos anti-TPO se encuentran normales.

Las alteraciones en el perfil tiroideo sugieren hipertiroidismo secundario a adenoma productor de TSH, por lo que se solicita una resonancia magnética de hipófisis, la cual resulta normal. Debido a que no se encontraron hallazgos significativos a nivel central y para evaluar una posible resistencia a hormonas tiroideas derivado de problemas en el receptor de T3, se ordena un estudio genético del gen receptor de hormona tiroidea (THRB), el cual no mostró deleciones o duplicaciones de gran tamaño. En adición, la globulina de unión a tiroxina se encuentra dentro del rango de normalidad.

Meses después, el paciente vuelve a consultar refiriendo síntomas de adinamia y somnolencia. Su examen físico se encuentra sin hallazgos patológicos

además del bocio ya descrito, por lo que se decide pedir un nuevo perfil tiroideo. Los resultados nuevamente presentan el patrón de TSH alto, T4 en el límite superior y T3 en el límite inferior, debido a estos hallazgos y por la historia clínica previa, se sospecha de una alteración en las desyodasas que limita la conversión de T4 a T3. Se indica manejo con hormona tiroidea y selenio, lográndose el estado eutiroideo con una dosis de 75 ug de levotiroxina y 200 ug de selenio (figura 1). Después de un año de seguimiento el paciente sigue eutiroideo y asintomático.

Discusión

El hipotiroidismo se encuentra dentro de las endocrinopatías más prevalentes, siendo el género femenino el más afectado (8). A pesar de que la causa más común de hipotiroidismo se relaciona con problemas autoinmunes (Hashimoto) en países con suficiente ingesta de yodo, y a la carencia de este en países donde no la hay (9), es importante tener en cuenta otras etiologías poco frecuentes y menos conocidas, como por ejemplo la alteración en las desyodasas.

Las desyodasas son enzimas importantes en el catabolismo de las hormonas tiroideas, perteneciendo al selecto grupo de las selenoproteínas, las cuales se caracterizan por tener al menos un residuo del aminoácido selenocisteína.

Existen tres tipos de desyodasas (D1, D2 y D3) responsables de la regulación periférica de la actividad hormonal tiroidea y estas actúan removiendo grupos específicos de yodo de estas hormonas. Se teoriza que la selenocisteína actúa como el aceptor final del yodo en la reacción (10).

Las tres desyodasas difieren en localización tisular y blanco; D2 es una desyodasa de anillo externo, localizada en hipófisis, músculo esquelético, corazón y riñón (11). Si bien D1 y D2 producen T3 activa a partir de T4, la segunda es más efectiva por encontrarse en el retículo endoplasmático y no en la membrana como D1, facilitando la entrada de la molécula por su cercanía al núcleo (12). A pesar de que la glándula tiroidea en condiciones normales secreta tanto T4 como T3, el 80% de T3 es producido por la conversión desde T4 en la periferia.

A nivel del hipotálamo, las células ependimarias localizadas entre el tercer ventrículo y la eminencia media son las principales productoras de T3, debido a que poseen D2 (13). Lo mismo sucede en la adenohipófisis con las células estrelladas foliculares, ambas células dotan al encéfalo de T3 que después se une a los receptores nucleares de esta hormona, contribuyendo así a la retroalimentación negativa; por ello, problemas en la desyodasa 2 causarían pérdida del retrocontrol negativo. En adición, la acción de D3 que convierte de T3 a su forma inactiva (T3 reversa) (14) podría agravar el problema, disminuyendo aún más los niveles de triyodotironina a nivel central, dando un perfil tiroideo como el del paciente: niveles de TSH y T4 aumentadas, mientras que T3 está disminuido o en el límite inferior (15). Debido a que T3 es necesario para realizar las acciones genómicas de las hormonas tiroideas, la disfunción de D2 tendría como consecuencias síntomas del hipotiroidismo.

Con el hallazgo de hace 50 años de que, en los humanos, las desyodasas producen la mayor parte de la T3 circulante, se reforzó la idea de

que la monoterapia con levotiroxina mantendría la reserva de T4 y las desyodasas proporcionarían una regulación fisiológica de la disponibilidad de T3 para los tejidos (16, 17). Sin embargo algunos pacientes, pese a tener valores de TSH en rangos, no logran normalizar por completo los valores de T3 debido a una conversión insuficiente de T4 a T3, lo que explicaría la persistencia de síntomas a pesar del tratamiento. Estos casos han llevado a explorar alternativas complementarias a la monoterapia con levotiroxina, como el selenio o la liotironina sódica.

La liotironina sódica es un análogo de T3 que si bien no está en el PBS (plan de beneficios de salud) puede encontrarse en presentaciones de tabletas de 25 ug o como solución inyectable de 10 mg/ml. Su uso como terapia combinada con levotiroxina ha sido evaluado en múltiples estudios y con diferentes proporciones de T3:T4. Algunos informes respaldan su uso pero otros no concluyen que ayuden en el tratamiento (18,19, 20).

En los pacientes cuyo hipotiroidismo es de origen primario o secundario, los obstáculos que se oponen al éxito del tratamiento podrían tener explicación en la biología enzimática de D2, la cual si bien tiene alta afinidad por T4 y realiza la conversión a T3 en hipotálamo y periferia, tiene una vida media diferente en ambas regiones (17).

A nivel central, la T4 debe convertirse en T3, principalmente para suprimir la secreción de TSH y a nivel periférico para lograr un pool necesario de la hormona biológicamente activa que actúe en los tejidos, y cada vez que se convierte T4 en T3, D2 se inactiva y degrada.

A nivel periférico la tasa de conversión de T4 a T3 disminuye progresivamente con la administración de la hormona tiroidea debido a la ubiquitinación de D2, de modo que la producción periférica de T3 de los pacientes hipotiroideos tratados con levotiroxina disminuye paulatinamente y se autorregula; no así con la D2 hipotalámica que es menos susceptible a la ubiquitinación y posterior degradación proteosémica.

Como resultado, la dosis de levotiroxina requerida para normalizar las concentraciones séricas de TSH es más baja que la dosis que normaliza los niveles séricos de T3 (17).

En investigaciones relacionadas con la D2, se ha descrito el polimorfismo Ala92-Dio2 como causante del hipotiroidismo, pues una mutación impide la ubiquitinación de la desyodasa, provocando estrés reticular, acumulación en trans-Golgi y una muy baja tasa de conversión a T3. Estudios con ratones demostraron que la administración de la chaperona fenilbutirato de sodio (4-PBA) corregiría la disminución de T3 al promover la correcta eliminación de la enzima y así llevar a niveles eutiroides globales, contrarios a los efectos locales que promueve la levotiroxina (21). Al tener en cuenta los recientes hallazgos, sería de gran ayuda diagnóstica que los pacientes asociados a hipotiroidismo por desyodasas se sometieran a una tipificación del gen de la D2 (DIO2), ya que esto permitiría la identificación precisa de la etiología, reduciendo además el tiempo de diagnóstico.

El rol del selenio en patologías asociadas a la tiroides se ha venido estudiando desde hace décadas (22), sin embargo, este oligoelemento aún no es usado como un tratamiento de rutina, en gran parte por falta de evidencia. Dentro de los mecanismos de acción que podría tener el selenio en dichas patologías destaca su rol en la regulación del sistema inmune (23). En algunos estudios realizados con ratones deficientes en selenio, el conteo de células T funcionales disminuye, así como su capacidad de suprimir los radicales libres; las células T reguladoras no pueden proliferar en un medio con estrés oxidativo, por tanto, no pueden limitar la producción de interleucinas como IL-2, perdiendo el control sobre los linfocitos T autorreactivos y sobre los linfocitos B que producen autoanticuerpos que puedan causar una patología a nivel de la tiroides (24). Estos mecanismos propuestos cobran sentido porque, además de las desyodasas, dentro de las selenoproteínas también se encuentran moléculas que protegen del estrés oxidativo como la enzima glutatión peroxidasa.

En varios estudios realizados en pacientes con enfermedad de Graves se ha encontrado que estos logran el eutiroidismo más rápidamente en una terapia de medicamentos antitiroideos combinada con selenio que los pacientes que solo reciben monoterapia (25). En otro ensayo se le administró selenio a pacientes eutiroides con orbitopatía de Graves leve, observándose una reducción de la enfermedad (26). De la misma manera, se han

realizado investigaciones para evaluar el potencial uso del selenio en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, dando como resultado una disminución en los niveles de anticuerpos anti-TPO, sin un cambio en los niveles de TSH o las hormonas tiroideas (27,28). Estos hallazgos comienzan a vislumbrar el papel importante que podría tener el selenio en el tratamiento de la patología tiroidea.

En el presente caso, al sospecharse un problema con la desyodasa D2, la administración de selenio mejoraría la biodisponibilidad hormonal al ser el precursor del aminoácido selenocisteína, normalizando así el perfil tiroideo como se cree que ocurrió en el paciente. Debido a que no hay evidencia suficiente que respalde este desenlace, se abre la puerta a estudios que permitan enjuiciar la participación del selenio en el tratamiento de la patología tiroidea no autoinmune.

Dentro de las limitaciones en este caso, reportamos que debido a las condiciones que se tienen en el medio, a este paciente no se le pudieron medir los niveles de selenio antes y después del tratamiento, por lo que no se puede corroborar si realmente el medicamento administrado tuvo un impacto en los niveles séricos. Sumado a esto, tampoco fue posible realizar un estudio genético para los genes que codifican las desyodasas, para así verificar una posible mutación en estos. Por tales motivos, el enfoque diagnóstico se hizo a través de la prueba terapéutica, la mejoría de la sintomatología y otros paraclínicos.

En Colombia, el uso del selenio está limitado por su ausencia como un medicamento en farmacias, solo está disponible en algunas tiendas naturistas las cuales no están tan ampliamente distribuidas a lo largo del territorio y no ofrecen los mismos productos. Además, no hace parte del Plan de Beneficios en Salud (PBS), lo cual es una limitante económica para adquirir el oligoelemento.

Conclusiones

La falta de información sobre el diagnóstico y el tratamiento de las causas menos comunes relacionadas al hipotiroidismo, lleva a que los pacientes con estas enfermedades tengan experiencias con tratamientos largos y múltiples diagnósticos fallidos, antes del descubrimiento de etiologías como el hipotiroidismo por disfunción en

las desyodasas. Se presume que el eutiroidismo se podría conseguir a través de tratamiento empírico con levotiroxina combinada con selenio.

El reporte de este caso y la discusión de sus aspectos diagnósticos y biológicos permitirá a la comunidad académica considerar una causa poco frecuente de hipotiroidismo, pero que podría tratarse exitosamente con la terapia usual de levotiroxina y la suplementación con selenio.

Consentimiento informado

El paciente autorizó la publicación del caso clínico.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió ningún soporte financiero.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tuvieron ningún conflicto de interés asociado al desarrollo de la investigación.

Referencias

- [1] Pirahanchi Y, Tariq MA, Jialal I. Physiology, Thyroid. 2020;1-7. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519566/>
- [2] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
- [3] Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect*. 2020;8(2):R44-54. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0515>
- [4] Gomes-Lima C, Wartofsky L, Burman K. Can Reverse T3 Assay Be Employed to Guide T4 vs. T4/T3 Therapy in Hypothyroidism? *Front Endocrinol*. 2019;10(diciembre):1-5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00856>
- [5] Park E, Jung J, Araki O, Tsunekawa K, Park SY, Kim J, *et al.* Concurrent TSHR mutations and DIO2 T92A polymorphism result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-19. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28480-0>
- [6] Hadlow NC, Rothacker KM, Wardrop R, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP. The relationship between TSH and free T4 in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2936-43. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4223>
- [7] Winther KH, Watt T, Bjørner JB, Cramon P, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, *et al.* The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):1-20. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-115>
- [8] Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril [Internet]*. 2013;100(5):1326-31.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1975>
- [9] Almandoz J, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin N Am*. 2012;96(2):203-21. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.005>
- [10] Zhang Y, Roh YJ, Han S, Park I, Lee HM, Ok YS, *et al.* Role of selenoproteins in redox regulation of signaling and the antioxidant system: a review. *Antioxidants (Basel)*. 2020my.;9(5):383. <https://doi.org/10.3390/antiox9050383>
- [11] Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol y Nutr*. 2011;58(4):185-96. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.02.001>
- [12] Bianco A, da Conceição R. The deiodinase trio and thyroid hormone signaling. *Method Mol Biol*. 2018;67-83. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7902-8_8

- [13] Fekete C, Mihály E, Herscovici S, Salas J, Tu H, Larsen PR, *et al.* DARPP-32 and CREB are present in type 2 iodothyronine deiodinase-producing tanycytes: implications for the regulation of type 2 deiodinase activity. *Brain Res.* 2000;862(1-2):154-61. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02105-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02105-3)
- [14] Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid.* 2005;15(8):875-81. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.875>
- [15] Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MSY, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, *et al.* Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet.* 2005;37(11):1247-52. <https://doi.org/10.1038/ng1654>
- [16] McAninch EA, Bianco AC. New insights into the variable effectiveness of levothyroxine monotherapy for hypothyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(10):756-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00325-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00325-3)
- [17] Gereben B, McAninch EA, Ribeiro MO, Bianco AC. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:642-52. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.155>
- [18] Shin D, Kim K, An J, Lee E. Different TSH suppressive effects of liothyronine combination according to Thr92Ala type 2 deiodinase polymorphism. *Endocrine Abstracts.* 2015;37. <https://doi.org/10.1530/endoabs.37.OC6.3>
- [19] Jo S, Fonseca T, Bocco B, Fernandes G, McAninch E, Bolin A, *et al.* Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest.* 2018;129(1):230-45. <https://doi.org/10.1172/JCI123176>
- [20] Fischman A, Domínguez J. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine for hypothyroidism. *Medwave.* 2018;18(08):e7376-e7376. <https://doi.org/10.5867/medwave.2018.08.7375>
- [21] Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, Fernandes GW, McAninch EA, Bolin AP, *et al.* Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest.* 2019 Jan 2;129(1). <https://doi.org/10.1172/JCI123176>
- [22] Sánchez A. Selenio y tiroides. *Rev tiroides.* 2009;18:40-45.
- [23] Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones.* 2018;17:183-96. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0033-5>
- [24] Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>
- [25] Winther K, Rayman M, Bonnema S, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. *Nature Rev Endocrinol.* 2020;16(3):165-76. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0311-6>
- [26] Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, Romic Z, Mayer L. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clin Chim Acta.* 2004;341(1-2):55-63. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.10.028>
- [27] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, *et al.* Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364:1920-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012985>
- [28] Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1687-91. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8421>

Caso clínico

Hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico

Gustavo Aroca Martínez ¹, Carlos Reyes Jaraba ², Oscar Vergara Serpa ²,
Nehomar Pájaro Galvis ², Sandra Hernández Agudelo ¹, Luis Atilano Vellojin ³,
Cristian Castro Hernandez ⁴, María Paola León Díaz ³, Daniel Antonio Montes Sierra ⁵,
Jorge Eduardo Rico Fontalvo ⁶

¹ Servicio de Nefrología, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia

² Facultad de Medicina, Posgrado de Medicina Interna,
Universidad del Sinú, seccional Cartagena, Cartagena, Colombia

³ Universidad del Sinú, Montería, Colombia

⁴ Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

⁵ Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

⁶ Asociación Colombiana de Nefrología, Medellín, Colombia

Cómo citar: Aroca-Martínez G, Reyes-Jaraba C, Vergara-Serpa O, Pájaro-Galvis N, Hernández-Agudelo S, Atilano-Vellojin L, *et al.* Hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico. Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.. 2021;8(2):e708. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.708>

Recibido: 26/Mayo/2020

Aceptado: 29/Jul/2021

Publicado: 15/Oct/2021

Resumen

Introducción: el hiperparatiroidismo primario se caracteriza por hipercalcemia y niveles elevados de hormona paratiroidea; se puede manifestar como tres fenotipos clínicos: clásico, asintomático y normocalcémico.

Objetivo: presentar un caso de hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico y discutir su fisiopatología, abordaje y tratamiento.

Presentación del caso: mujer de 36 años quien consultó por tres fracturas patológicas simultáneas y disminución en la densidad mineral ósea (DMO), asociado al hallazgo intrahospitalario de nefrocalcinosis, insuficiencia renal, hipercalcemia y niveles aumentados de hormona paratiroidea. Según estos hallazgos, se dio diagnóstico de hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico, secundario a adenoma paratiroideo izquierdo y que recibió tratamiento quirúrgico.

Discusión y conclusión: el hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico es una entidad patológica poco frecuente y se relaciona con graves complicaciones esqueléticas y renales. Hay pocos casos descritos en la literatura, por lo que se requiere realizar más estudios en nuestro medio para definir las particularidades epidemiológicas de los pacientes, logrando de esta manera evitar los casos con manifestaciones clínicas en etapas avanzadas de la enfermedad.

Palabras clave: adenoma, fractura, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, nefrocalcinosis.

 **Correspondencia:** Oscar Vergara, Avenida al Bosque, Transversal 54 # 30-453, Universidad del Sinú (Seccional Cartagena), Sede Campus Santillana, Cartagena de Indias, Colombia.

Classic phenotype primary hyperparathyroidism

Abstract

Introduction: primary hyperparathyroidism is characterized by hypercalcemia and high levels of parathyroid hormone; It can manifest as three clinical phenotypes: classic, asymptomatic, and normocalcemic.

Purpose: to present a case of classical phenotype of Primary hyperparathyroidism, discuss its pathophysiology, approach and treatment.

Case presentation: 36-year-old woman who consulted for three simultaneous pathological fractures and a decrease in bone mineral density, associated with the in-hospital finding of nephrocalcinosis, renal failure, hypercalcemia and increased levels of parathyroid hormone. Given these findings, a diagnosis was made of primary hyperparathyroidism with a classic phenotype, secondary to a left parathyroid adenoma, and that she received surgical treatment.

Discussion and conclusion: classic phenotype primary hyperparathyroidism is a rare pathological entity, it is related to serious skeletal and kidney complications; there are few cases described in the literature, so more studies are required in our environment to define the epidemiological characteristics of the patients, thus avoiding cases with clinical manifestations in advanced stages of the disease.

Keywords: adenoma, fracture, hypercalcemia, hyperparathyroidism, nephrocalcinosis.

Destacados

- El HPTP de fenotipo clásico se asocia a graves complicaciones esqueléticas y renales.
- El diagnóstico de HPTP requiere hipercalcemia marcada (calcio sérico entre 11,5 y 16,8 mg/dl, ajustando el nivel de calcio con la albúmina sérica) y un nivel de PTH intacta elevada (valor normal entre 10 a 55 pg/mL); ambos valores deben estar altos simultáneamente.
- Sugerimos realizar pruebas de detección bioquímica del metabolismo del calcio, en pacientes mayores de 55 años, principalmente en mujeres postmenopáusicas.
- El tratamiento definitivo del HPTP es la extirpación quirúrgica del tejido paratiroideo hiperfuncionante.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por hipercalcemia y niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea (PTH), manifestándose como tres fenotipos clínicos: clásico, asintomático y normocalcémico.

Se describió por primera vez en Europa en 1925 y en Estados Unidos en 1926, como una enfermedad grave y sintomática, caracterizada por “cálculos, huesos y gemidos” (1). En el 80% de los casos se asocia a un adenoma paratiroideo solitario (2-4).

La incidencia del HPTP aumenta con la edad y es mayor en mujeres y afroamericanos. El 50% de los casos ocurren en mujeres posmenopáusicas (5). Las estimaciones de su incidencia varían entre 0,4 y 82 casos por 100.000 habitantes/año. En los Estados Unidos, la prevalencia es del 0,86% (5) y en América Latina la información sobre la prevalencia y la presentación clínica del hipertiroidismo primario no es clara, existiendo estudios en los que la mitad de los pacientes eran asintomáticos. Un estudio brasilero realizado por Eufrazino *et al.* (6) con una muestra de 4207 pacientes, documentaron una

prevalencia de PHTP del 0,78% (33 pacientes), en los cuales solo el 18,2% eran sintomáticos, con una proporción mujer:hombre de 7,2:1 y donde el 89,7% de las mujeres eran posmenopáusicas. La edad de los pacientes osciló entre 25 y 88 años, con una edad media de 61,12±15,73 años. En otro estudio se documentó que el 44% de los pacientes presentó nefrolitiasis (7).

La fisiopatología del HPTP no está clara en la mayoría de los pacientes. El calcio es el principal regulador de la secreción de PTH, con una relación inversa entre la concentración de calcio y la liberación de PTH, la cual está mediada por la interacción del calcio con el receptor sensor de calcio (CASR) que está presente en la superficie de las células paratiroideas. La forma activa de vitamina D (sintetizada principalmente en el riñón) es la 1 alfa, 25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), la cual suprime la transcripción de PTH y la proliferación de células paratiroideas (8, 9). Estos efectos no solo se deben a la 1,25(OH)₂D circulante sintetizada en el riñón, sino también a la sintetizada localmente por la enzima 1 α -25hidroxivitamina D hidroxilasa que está presente en las células paratiroideas (10). Además, un aumento indirecto en los niveles séricos

de fosfato estimula la síntesis y la secreción de PTH, así como la proliferación de células paratiroides al unirse al calcio, lo que reduce su concentración (11) (figura 1) (6). Por otra parte, algunos estudios han sugerido que el fosfato sérico puede afectar directamente la función de las células paratiroides al aumentar la estabilidad del ARNm de la PTH (12).

En este artículo, presentamos un caso de HPTP de fenotipo clásico, el cual se asocia a graves complicaciones esqueléticas y renales, siendo esta una de las primeras formas de presentación clínica descritas en la literatura después de la década de 1970, tiempo en el que las pruebas de detección bioquímica se emplearon de manera rutinaria.

Presentación del caso

Paciente femenina de 36 años, natural y procedente de la ciudad de Barranquilla, Colombia, con antecedente de dolor óseo, pérdida de peso y depresión desde hace dos años. Consultó en septiembre del 2019, en la Clínica de la Costa (Barranquilla-Colombia), por haber presentado trauma contundente a nivel de miembro superior e inferior izquierdo secundario, debido a una caída desde su propia altura, al perder el equilibrio durante la marcha. Presentó deformidad, limitación funcional y dolor. En el examen físico se evidenció: presión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 106 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, temperatura de 36,5°C, malas condiciones músculo-nutricionales con un índice de masa corporal en 14,8 kg/m² y palidez mucocutánea generalizada. A nivel del cuello, se palpó y detectó que el lóbulo tiroideo izquierdo estaba aumentado de tamaño pero no doloroso, en el examen cardiopulmonar y abdominal no se reportaron alteraciones, extremidades con acortamiento y deformidad en rotación externa de miembro inferior izquierdo, acortamiento y deformidad en rotación externa de miembro inferior derecho y deformidad en codo izquierdo.

Por imágenes radiográficas, a la paciente se le diagnosticó: fractura de fémur derecho, fractura de cadera izquierda y húmero izquierdo (figuras 2-a, 2-b y 2-c). Llamó la atención, que las múltiples fracturas no se correlacionaron con el mecanismo del trauma y el hallazgo radiológico que compartían todas, era una

DMO notoriamente disminuida, por lo que se indicó que se realizara un estudio del metabolismo del calcio (tabla 1). También se encontró una elevación en niveles de azoados, diagnosticando lesión renal aguda Kdigo 2 (Kidney Disease: Improving Global Outco) (tabla 1) y hallazgo en urografía por tomografía axial computarizada (Urotac) de nefrocalcinosis bilateral (figura 3).

La ecografía de cuello reportó: nódulo sólido sospechoso en el lóbulo tiroideo izquierdo, por lo que se ordenó gammagrafía de tiroides y paratiroides que concluyó adenoma paratiroideo altamente sugestivo (figura 4), a correlacionar con estudios complementarios y se consideró como alta sospecha de HPTP y se solicitó valoración por Endocrinología por hallazgo gammagráfico. Posteriormente, fue valorada por cirugía de cabeza y cuello, donde realizaron una biopsia por aspiración con aguja fina (Bacaf) del nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo y se planeó una cirugía de resección de adenoma de paratiroides de forma ambulatoria y se realizó corrección quirúrgica de las fracturas en tres tiempos. La paciente requirió manejo multidisciplinario por Medicina Interna, Nefrología, Endocrinología, Ortopedia, Fisioterapia y Nutrición.

Discusión

El HPTP se describió por primera vez hace aproximadamente 90 años como una enfermedad grave y sintomática, caracterizada por "cálculos, huesos y gemidos" (1). Actualmente, definimos HPTP como un trastorno endocrino común determinado por hipercalcemia y niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea, la cual se diagnostica con base en la alteración bioquímica (13). Este se asocia a un adenoma paratiroideo solitario en el 80% de los casos, mientras que la hiperplasia de las cuatro glándulas representa un 10-15% de ellos, los adenomas múltiples representan un 5% y el cáncer de paratiroides para < 1% de los casos (5). Por otra parte, su asociación con el adenoma paratiroideo de glándula múltiple surge dependiendo del número de glándulas comprometidas (dos glándulas en el 2-12%, tres glándulas < 1-2% y cuatro o más en < 1- 15% de los casos) (14).

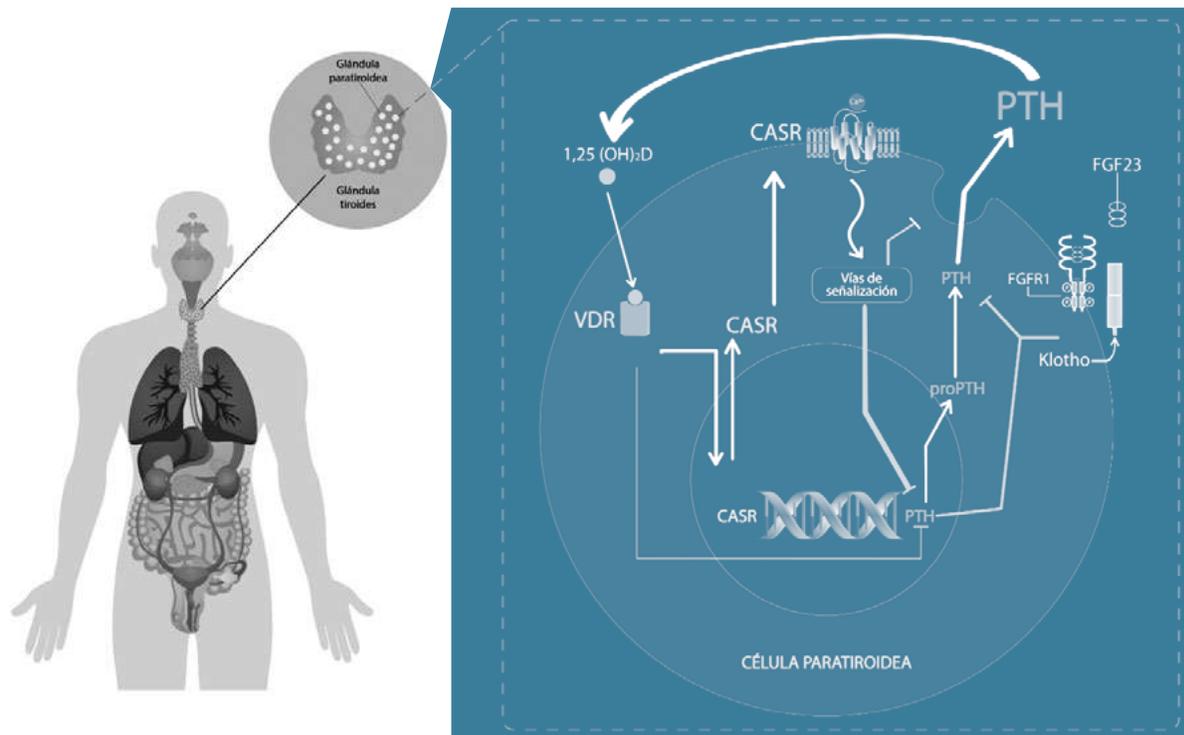


Figura 1. Fisiología de la síntesis y la secreción de hormona paratiroidea

Nota explicativa de la imagen: en el cromosoma 11 se encuentra el gen de la hormona paratiroidea (PTH). La formación de PTH madura requiere de la escisión de veinticinco (25) presecuencias de residuos de aminoácidos y la escisión de seis (6) prosecuencias de residuos de aminoácidos. El péptido PTH maduro contiene en total 84 aminoácidos, este se empaqueta en vesículas secretoras y viaja por el citoplasma hasta la membrana de las células principales paratiroideas, donde puede secretarse por exocitosis y degradarse dentro de las vesículas que así mismo producen fragmentos que se liberan en la circulación o se almacenan en reservas. Los principales reguladores de la secreción de PTH son el calcio ionizado extracelular (Ca^{2+}), por lo que un aumento en los niveles de calcio ionizado extracelular activa el receptor sensor de calcio (CASR) y la 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH)₂D) que se une al receptor de vitamina D (VDR) y suprimen la expresión de PTH. Otros reguladores potencialmente importantes incluyen en la supresión de la expresión de PTH, ellos son el fosfato sérico y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) unido al receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1).

Fuente: adaptado de Eufrazino, Veras y Bandeira (6).

En los factores etiológicos de la carcinogénesis en el HPTP, se cree que los genes implicados en el ciclo celular tienen un papel importante, debido a la naturaleza clonal de los adenomas paratiroideos esporádicos. Dos de estos genes documentados son el CCND1 (que codifica la ciclina D1 de 20 a 40%) y MEN1 (que codifica la menina de un de 12 a 35%), los cuales van a activar mutaciones en el CASR (que codifica el sensor del receptor de calcio) (13, 15, 16) y otros genes implicados son: FIHP, GCM2, FIHP17, CDC73, CTNNB1, CDKN1B, AIP y PRUNE2 (14, 17, 18). Otros factores de riesgo incluyen el uso crónico de litio, al disminuir la sensibilidad de las glándulas paratiroideas al calcio, la exposición a

radiación ionizante, especialmente en la infancia, y el uso de diurético de ASA (furosemida) (19-21).

La regulación del calcio juega un papel principal en la fisiopatología de la enfermedad. Los valores del calcio iónico varían entre 1,1 mmol/L a 1,3 mmol/L (calcio ajustado para albúmina 2,2-2,6 mmol/L) y se necesita un control preciso del calcio ionizado para garantizar la función óptima de los procesos fisiológicos, particularmente para señalización celular, función neural, función muscular y metabolismo óseo. La regulación fundamental del calcio ionizado depende de la secreción de la PTH desde las glándulas paratiroideas, generalmente ubicadas en el cuello y que responden a los cambios



Figuras 2. a) Fractura de fémur derecho, b) fractura de cadera izquierda y c) fractura húmero izquierdo

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Laboratorios realizados

Hemograma tipo IV	Leucocitos: $12,3 \times 10^3/\text{mm}^3$, polimorfonucleares: 78,8%, hemoglobina: 7,2 g/dl, hematocrito: 23,2%, volumen corpuscular medio: 67,6 fl, hemoglobina corpuscular media: 21 pg
Perfil renal e ionograma	Urea: 96,3 mg/dl, magnesio 1,6 mg/dl, BUN: 45 mg/dl, creatinina: 1,8 mg/dl, sodio 138 meq/l, potasio 3,6 meq/l, cloro 104 meq/l, fósforo 3,6 mg/dl
Perfil infeccioso	Elisa VIH: negativo, serología VDRL: no reactiva.
Otros	Creatinina quinasa (CPK) 25 u/l, deshidrogenasa láctica (LDH) 194 u/l, fosfatasa alcalina (FA): 1440 u/l
Estudios del metabolismo del calcio	Niveles de calcio sérico: 13,5 mg/dl, PTH: 4173 pg/mL, albúmina 2,7 mg/dl, fósforo 3 mg/dl, calcio en orina 24 h: 126,36 mg/24h

Fuente: elaboración propia.

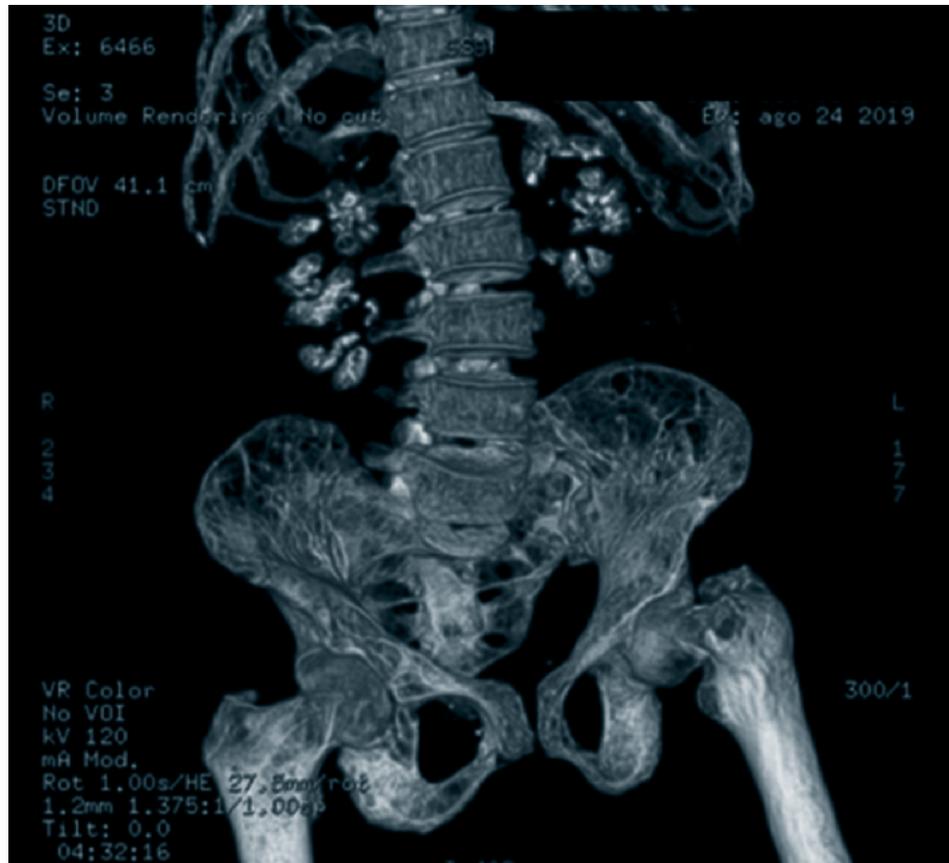


Figura 3. Urografía por tomografía axial computarizada con reconstrucción en 3D, donde se evidencia nefrocalcinosis bilateral

Fuente: elaboración propia.

en el calcio ionizado circulante a través del receptor sensor de calcio (CaSR), ubicado en la superficie de las células principales (22, 23).

Los principales órganos diana de la PTH son el hueso y el riñón (24). La PTH es un regulador central de la homeostasis ósea, a través de su acción sobre los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos. El efecto final de la PTH sobre la masa ósea es anabólico o catabólico y dependerá de la dosis y periodicidad de la señalización de la PTH; por el contrario, en pacientes con HPTP, los niveles de PTH crónicamente aumentados conducen a la pérdida ósea mediada por el receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-beta (RANKL, también conocido como TNFSF11), ocasionando osteoporosis (particularmente en sitios que son más ricos en hueso cortical), fragilidad y fracturas (8, 25, 26). En el riñón, la PTH estimula la reabsorción tubular del calcio, la excreción del fosfato

y estimula la actividad de la 1,25(OH)₂D hidroxilasa, es por esto que cuando los pacientes con HPTP desarrollan hipercalcemia, la carga de calcio filtrado es mayor que la capacidad del riñón para reabsorber calcio de manera eficiente, incluso bajo la influencia de PTH (27, 28).

Desde el punto de vista clínico, podemos clasificar el HPTP en tres fenotipos:

1. **Fenotipo clásico:** descrito por primera vez en 1930, la enfermedad se asoció con hipercalcemia grave y graves complicaciones esqueléticas y renales, manifestándose con cálculos renales, fracturas y síntomas secundarios a la hipercalcemia. Era muy frecuente hasta la década de 1970, cuando las pruebas de detección bioquímica se emplearon de manera rutinaria (5).

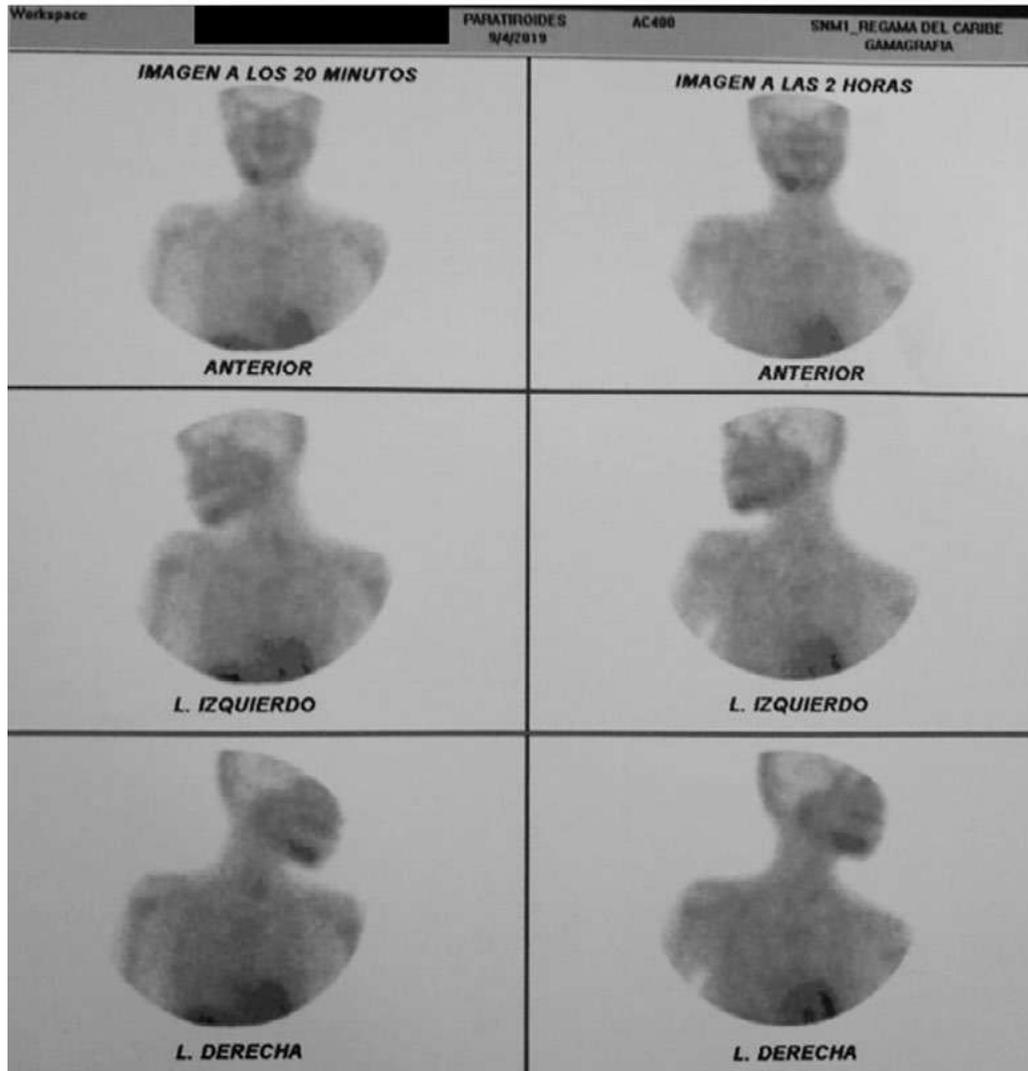


Figura 4. Gammagrafía de tiroides y paratiroides, altamente sugestiva de adenoma paratiroideo

Fuente: elaboración propia.

2. **Fenotipo asintomático:** caracterizado por hipercalcemia asintomática. Estos pacientes son descubiertos esencialmente en el contexto del examen bioquímico y no por signos o síntomas que hubieran llevado al médico a medir el calcio sérico (29).
3. **Fenotipo normocalcémico:** variante en la que las concentraciones de calcio sérico ionizado y corregido con albúmina son persistentemente normales, pero el nivel de PTH es persistentemente elevado (5, 30).

El HPTP de fenotipo clásico (presentado en el caso) representa un trastorno sintomático y multisistémico caracterizado por manifestaciones esqueléticas, renales, gastrointestinales, neurológicas y psiquiátricas, que conllevan a un aumento en la mortalidad (31, 32). Otros signos y síntomas incluyen anorexia, estreñimiento, enfermedad ácido péptica, pancreatitis, debilidad y atrofia muscular (33, 34). Para confirmar el diagnóstico, se requiere hipercalcemia marcada (calcio sérico entre 11,5 y 16,8 mg/dl, importante

ajustar el nivel de calcio sérico total por el nivel de albúmina sérica) y un nivel de PTH intacta y elevada (valor normal entre 10 a 55 pg/mL), donde ambos valores deben estar altos simultáneamente.

Los niveles de PTH deben medirse con un ensayo de segunda generación 'intacto' o con un ensayo de tercera generación (7, 35). La evaluación de los laboratorios debe incluir mediciones de fosfato en suero (valor normal entre 2,8 y 4,5 mg/dl), pruebas de función renal, niveles de calcio en orina de 24 horas (valores normales entre 100 y 300 mg/día o 2,50 y 7,50 mmol/24 horas) y mediciones de 25-hidroxivitamina D en suero (valores normales entre 20 y 50 ng/mL) (7).

El tratamiento definitivo del HPTP es la extirpación quirúrgica del tejido paratiroideo hiperfuncionante (36), el cual conduce a la normalización de todos los índices bioquímicos y eventualmente a mayor DMO, menor riesgo de fractura y de cálculos renales (37). La cirugía está claramente indicada en pacientes sintomáticos con hipercalcemia o que tengan fracturas y cálculos renales (38, 39). En este caso, la paciente ingresó con manifestaciones esqueléticas, evidenciadas en múltiples fracturas patológicas y en la disminución de la DMO asociada a la presencia de nefrocalcinosis, lesión renal aguda, elevación de amilasa sérica, epigastralgia y marcada atrofia muscular, documentándose niveles elevados de calcio sérico y PTH, dando diagnóstico de HPTP de fenotipo clásico. Llama la atención que su diagnóstico fue tardío, pudiéndose explicar por la baja frecuencia o ausencia de datos locales, por la falta de sospecha clínica, falta de una búsqueda activa dentro de la consulta médica o desconocimiento por parte del personal de salud, aunque desde 1970 está disponible la medición de los niveles de calcio y PTH que permiten hacer un diagnóstico bioquímico oportuno, lo que nos llevó a preguntarnos qué mejoras son necesarias en nuestro sistema de salud para evitar los casos clínicos con alteraciones y secuelas tan severas.

Conclusiones

Por la rápida progresión de la enfermedad y su alta mortalidad, es necesario aprender sus características clínicas y realizar más estudios en

nuestro medio para definir las particularidades epidemiológicas de los pacientes con HPTP en aras de implementar políticas de salud pública que permitan un diagnóstico temprano y la instauración de tratamiento oportuno, logrando de esta manera evitar los casos con manifestaciones clínicas en etapas avanzadas de la enfermedad, cuya amplia y variada morbilidad tienen un impacto marcado en la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Gustavo Aroca y a la Clínica de la Costa por contribuir en nuestra formación académica como futuros internistas.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió soporte financiero.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

Referencias

- [1] Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1966 my. 26;274(21):1174-82. <https://doi.org/10.1056/NEJM196605262742105>
- [2] Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 oct.;8(10):612-22. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.102>
- [3] Liu JM, Cusano NE, Silva BC, Zhao L, He XY, Tao B, *et al.* Primary Hyperparathyroidism: A tale of two cities revisited - New York and Shanghai. *Bone Res.* 2013 jun. 28;1(2):162-9. <https://doi.org/10.4248/BR201302005>
- [4] Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, *et al.* Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 mzo.;98(3):1122-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>

- [5] Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 oct.;32(5):593-607. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.004>
- [6] Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its non-classical manifestations in the city of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2013 dic. 4;6:69-74. <https://doi.org/10.4137/CMED.S13147>
- [7] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018 en. 13;391(10116):168-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7)
- [8] Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VC, *et al.* Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 jul.;58(5):553-61. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003381>
- [9] Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 febr.;14(2):115-25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
- [10] Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 sept.;2(9):494-503. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0265>
- [11] Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, *et al.* Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun.* 2019 oct. 16;10(1):4693. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12399-9>
- [12] Hwang S, Jeong JJ, Kim SH, Chung YJ, Song SY, Lee YJ, *et al.* Differential expression of miRNA199b-5p as a novel biomarker for sporadic and hereditary parathyroid tumors. *Sci Rep.* 2018 ag. 13;8(1):12016. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30484-9>
- [13] Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 febr.;14(2):115-25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
- [14] DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Mod Pathol.* 2011 abr.;24(supl. 2):S78-93. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.132>
- [15] Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, Attar M, Head RT, Christie PT, *et al.* Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 oct.;97(10):E1995-2005. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2303>
- [16] Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, *et al.* Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res.* 2002 nov.;17(supl. 2):N37-43.
- [17] Verdelli C, Avagliano L, Guarnieri V, Cetani F, Ferrero S, Vicentini L, *et al.* Expression, function, and regulation of the embryonic transcription factor TBX1 in parathyroid tumors. *Lab Invest.* 2017 dic.;97(12):1488-99. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.88>
- [18] Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, *et al.* Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet.* 1997 ag.;16(4):375-8. <https://doi.org/10.1038/ng0897-375>
- [19] García-Maldonado G, Castro-García RJ. Endocrinological Disorders related to the medical use of Lithium. A narrative review. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl ed.).* 2019 en.-mzo.;48(1):35-43. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.003>
- [20] Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt AM. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med.* 1980 febr.;140(2):205-7. <https://doi.org/10.1001/archinte.140.2.205>
- [21] Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Kronenberg H, Taylor EN. Hypertension, Antihypertensive

- Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 jun.;100(6):2396-404. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1619>
- [22] Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 jul. 11;374(9684):145-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
- [23] Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005;42(1):35-70. <https://doi.org/10.1080/10408360590886606>
- [24] Hamdy NA. A patient with persistent primary hyperparathyroidism due to a second ectopic adenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 mzo.;3(3):311-5. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0448>
- [25] Shibamoto A, Ogawa T, Duyck J, Vandamme K, Naert I, Sasaki K. Effect of high-frequency loading and parathyroid hormone administration on peri-implant bone healing and osseointegration. *Int J Oral Sci.* 2018 mzo. 13;10(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0009-y>
- [26] Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nat Rev Nephrol.* 2013 nov.;9(11):681-92. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.182>
- [27] Kawakami K, Takeshita A, Furushima K, Miyajima M, Hatamura I, Kuro-O M, *et al.* Persistent fibroblast growth factor 23 signalling in the parathyroid glands for secondary hyperparathyroidism in mice with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2017 en. 17;7:40534. <https://doi.org/10.1038/srep40534>
- [28] Takeshita A, Kawakami K, Furushima K, Miyajima M, Sakaguchi K. Central role of the proximal tubular α Klotho/FGF receptor complex in FGF23-regulated phosphate and vitamin D metabolism. *Sci Rep.* 2018 my. 2;8(1):6917. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25087-3>
- [29] Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 oct.;99(10):3570-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1414>
- [30] Rosário PW. Primary Hyperparathyroidism with normal calcium and PTH. *World J Surg.* 2017 jun.;41(6):1649-50. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3888-8>
- [31] Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol.* 2012 jun.;166(6):1093-100. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0032>
- [32] Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, *et al.* Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 jul.;94(7):2306-12. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2006>
- [33] Diniz ET, Bandeira F, Lins OG, Cavalcanti ÉN, de Arruda TM, Januário AM, *et al.* Primary hyperparathyroidism is associated with subclinical peripheral neural alterations. *Endocr Pract.* 2013 mzo.-abr.;19(2):219-25. <https://doi.org/10.4158/EP12207.OR>
- [34] Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA.* 1980 en. 18;243(3):246-7. <https://doi.org/10.1001/jama.243.3.246>
- [35] D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Roy L, Gao P, Cantor T. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem.* 2003 dic.;49(12):2037-44. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.021592>

- [36] Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, *et al.* Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ag.;92(8):3114-21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0219>
- [37] Lundstam K, Heck A, Godang K, Mollerup C, Baranowski M, Pernow Y, *et al.* Effect of surgery versus observation: skeletal 5-year outcomes in a randomized trial of patients with primary HPT (the SIPH Study). *J Bone Miner Res.* 2017 sept.;32(9):1907-14. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3177>
- [38] Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery.* 2007 dic.;142(6):887-99. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.09.003>
- [39] Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, *et al.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 oct. 1;151(10):959-68. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>

Página del residente

Discordancia imagenológica en tirotoxicosis

María Gimena Mejía ^{1,2}, Carlos Eduardo Jiménez-Canizales  ^{1,2},
Jennifer Delgadillo Velásquez ¹

¹ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

² Semillero de Neuroendocrinología, Grupo de Investigación MEDINE, Bogotá, Colombia
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Mejía MG, Jiménez-Canizales CE, Delgadillo-Velásquez J. Discordancia imagenológica en tirotoxicosis. Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab. 2021;8(2):e676. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.676>

Recibido: 25/Ago/2021

Aceptado: 9/Nov/2021

Publicado: 12/Dic/2021

Resumen

Introducción: la tirotoxicosis es el síndrome causado por el exceso de hormonas tiroideas libres. Para detectarlo, el interrogatorio y el examen físico son de gran utilidad para el diagnóstico etiológico, y la gammagrafía y la ecografía de tiroides son herramientas necesarias en la confirmación de la causa, sin embargo, los hallazgos imagenológicos pueden ser discordantes.

Objetivo: presentamos dos casos de tirotoxicosis con imágenes discordantes en los que se llegó a un diagnóstico adecuado con el juicio clínico y la evaluación detallada de las imágenes de ecografía.

Presentación de los casos: mujer de 23 años con cuadro de palpitations, sudoración, pérdida de peso de 3 meses, gammagrafía que reporta discreta hipocaptación del lóbulo izquierdo compatible con tiroiditis subaguda; ecografía de tiroides con un nódulo muy vascularizado en lóbulo derecho; diagnóstico final de tirotoxicosis por adenoma tóxico. Hombre de 41 años con 3 meses de evolución de masa dolorosa en cara anterior paratraqueal izquierda del cuello, asociada a palpitations, pérdida de peso, caída del pelo, insomnio de conciliación y disnea; gammagrafía que reporta adenoma tóxico izquierdo y ecografía con áreas marcadamente hipocóicas en ambos lóbulos, en parches, con pérdida de la vascularización; diagnóstico final de tiroiditis subaguda.

Discusión y conclusión: el uso de imágenes diagnósticas como ecografía Doppler de tiroides y gammagrafía son de gran utilidad en tirotoxicosis, sin embargo, deben tener una correlación estrecha con la evolución natural de la enfermedad, los hallazgos clínicos, la revisión y el análisis detallado de las imágenes de ecografía y gammagrafía.

Palabras clave: ultrasonografía Doppler en color, tirotoxicosis, etiología, enfermedades de la tiroides, tiroiditis subaguda, hipertiroidismo.

 **Correspondencia:** Carlos Eduardo Jiménez-Canizales, Calle 10 #18-75, Hospital de San José. Bogotá, Colombia
Correo-e: cejimenez3@fucsalud.edu.co

Imagenologic discordance in thyrotoxicosis

Abstract

Background: Thyrotoxicosis is the syndrome caused by excess free thyroid hormones, interrogation and physical examination are useful for the etiological diagnosis, it can often be difficult to establish without imaging, thyroid scintigraphy and ultrasound are necessary tools in confirmation of cause of thyrotoxicosis, however the imaging findings can be controversial and discordant.

Purpose: The use of diagnostic images such as thyroid Doppler ultrasound and scintigraphy are very useful in thyrotoxicosis, however, they must have a close correlation with the natural history of the disease and clinical findings.

Cases presentation: 23-year-old woman with palpitations, sweating, 3-month weight loss, scintigraphy that reports mild hypouptake of the left lobe compatible with subacute thyroiditis; thyroid ultrasound with a highly vascular nodule in the right lobe; final diagnosis of thyrotoxicosis due to toxic adenoma. A 41-year-old man, 3 months of evolution, with a painful mass on the left paratracheal anterior aspect of the neck, associated with palpitations, weight loss, hair loss, conciliation insomnia and dyspnea; scintigraphy that reports left toxic adenoma, ultrasound with areas markedly hypochoic in both lobes, in patches, with loss of vascularization, final diagnosis of subacute thyroiditis.

Discussion and conclusion: the use of diagnostic images such as thyroid Doppler ultrasound and scintigraphy are very useful in thyrotoxicosis, however, they must have a close correlation with the natural history of the disease and clinical findings.

Keywords: Ultrasonography, Doppler, Thyrotoxicosis, etiology, Thyroid Diseases, Thyroiditis, Subacute, Hyperthyroidism.

Destacados

- El diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis puede ser retador y requiere de una completa correlación entre la clínica, los laboratorios y las imágenes.
- Las herramientas imagenológicas pueden tener discordancias en sus reportes cuando no se conoce la clínica debido a múltiples factores de confusión
- El clínico debe reaprender a evaluar la imagen independiente del informe de gammagrafía y ecografía, para evitar manejos inadecuados.
- La ecografía de tiroides puede ser suficiente en el diagnóstico diferencial de tirotoxicosis, si es evaluada adecuadamente; en los casos de duda será necesario el uso de gammagrafía.

Introducción

La tirotoxicosis es el síndrome causado por el exceso de hormonas tiroideas libres, aunque esta elevación puede ser transitoria y los síntomas dependen del grado de elevación de las hormonas, el tiempo por el que han permanecido elevadas y las variaciones individuales (1). La enfermedad de Graves es la causa mas común, representando del 60 al 80% de los casos, la tiroiditis aguda se asocia de 15 a 20%, el bocio tóxico multinodular del 10 al 15% y el adenoma tóxico únicamente de 3 a 5% (2).

Si bien el interrogatorio y el examen físico son de gran utilidad para el diagnóstico etiológico, muchas veces puede ser difícil de establecerse sin imágenes, es por eso que la gammagrafía y la ecografía de tiroides son herramientas necesarias en la confirmación de la causa de tirotoxicosis, la gammagrafía con ^{131}I , ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ permite la evaluación funcional del tejido tiroideo, sin embargo,

la falta de información por parte del paciente o una mala preparación pueden llevar a diagnósticos erróneos, la ecografía Doppler de color brinda información de la estructura de la glándula y la vascularización del tejido, sin embargo, en pacientes con múltiples nódulos y en fases iniciales de tiroiditis subaguda y de enfermedad de Graves las imágenes pueden no ser concluyentes (3-6).

Lo anterior nos lleva a insistir en que un interrogatorio bien dirigido y completo, acompañado de un examen físico adecuado, el seguimiento de laboratorios y la revisión de las imágenes en la consulta, son procesos necesarios para llegar al diagnóstico etiológico acertado en tirotoxicosis, a pesar de reportes divergentes.

El reconocimiento de la causa de tirotoxicosis permite tempranamente un tratamiento bien dirigido y el entrenamiento en la evaluación directa de las imágenes de tiroides es indispensable para médicos generales y especialistas.

En esta investigación presentamos dos casos de tirotoxicosis con imágenes discordantes en los

que se llegó a un diagnóstico adecuado con el juicio clínico y la evaluación detallada de las imágenes de ecografía.

Presentación de los casos

Caso 1

Mujer de 23 años sin antecedentes personales, consultó por cuadro de palpitaciones, sudoración, pérdida de peso de tres meses de evolución, acompañado de sequedad ocular y sensación de proptosis bilateral, en el examen físico se visualizó un aumento del tamaño del lóbulo derecho con nódulo palpable de consistencia cauchosa, el lóbulo izquierdo estuvo no palpable, exoftalmos bilateral de predominio izquierdo (orbitopatía leve inactiva CAS 1/7), paraclínicos con TSH suprimida, T4 libre y T3 dentro de límites normales (tabla 1), imágenes con gammagrafía con 99m Tc que reporta con bocio difuso normocaptante con discreta hipocaptación del lóbulo izquierdo compatible con tiroiditis subaguda con destrucción del lóbulo izquierdo (figura 1).

A la paciente se le realiza ecografía de tiroides en el consultorio, encontrando tiroides de tamaño y ecogenicidad conservadas, vascularización normal, con un nódulo ATA (American Thyroid Association) de riesgo bajo y muy vascularizado en el lóbulo derecho (figuras 2 y 3).

El diagnóstico final (basado en paraclínicos, examen físico e imágenes) fue tirotoxicosis por adenoma tóxico y orbitopatía distiroidea secundaria, se inició manejo con metimazol hasta lograr el control de la función tiroidea para definir un tratamiento posterior definitivo con yodo radioactivo versus tiroidectomía.

Caso 2

Hombre de 41 años que consultó por cuadro de tres meses de evolución, de masa dolorosa en la cara anterior paratraqueal izquierda del cuello que empeoraba con la fonación, asociada a palpitaciones, pérdida de peso, caída del pelo, insomnio de conciliación y disnea, los cuales mejoraron en las últimas semanas al examen físico. Sus signos vitales estaban normales, la tiroides no estaba palpable y el resto del examen físico estuvo normal.

En los paraclínicos iniciales se mostró: TSH suprimida, T4 libre elevada y anticuerpos antitiroglobulina negativos; mientras que en los últimos paraclínicos se vio: T4 libre en rangos de normalidad (tabla 1), imágenes con gammagrafía con 99m Tc que reporta adenoma tóxico izquierdo (figura 4) y ecografía de tiroides que informa de una glándula aumentada de tamaño de manera asimétrica con dominio del lóbulo izquierdo, compatible con bocio asimétrico (figura 5). A la revisión de la ecografía se observó la glándula tiroides aumentada de tamaño, con áreas marcadamente hipoecoicas en ambos lóbulos, en parches y con pérdida de la vascularización en dichas áreas.

Al tomar en cuenta los síntomas de tirotoxicosis y la resolución espontánea de los mismos, acompañado de normalización de la función tiroidea en un tiempo de tres meses y los hallazgos ecográficos de destrucción de tejido tiroideo compatibles con tiroiditis subaguda, no se tomó en cuenta el reporte gammagráfico, el paciente resolvió los síntomas de forma espontánea, virando a hipotiroidismo que requirió suplencia y se mantuvo eutiroideo en el seguimiento.

Discusión

Las principales causas de tirotoxicosis en orden de frecuencia incluyen la enfermedad de Graves, el bocio tóxico multinodular y el adenoma tóxico, seguidos de la tiroiditis subaguda y su manejo difiere según la etiología, por ello es fundamental como primer paso en el abordaje diagnóstico definir la etiología para la toma de decisiones terapéuticas acertadas. A pesar de eso, las prácticas diagnósticas y las sugerencias de la evidencia son variadas según el país o la guía, y el juicio clínico y la evaluación global y detallada hace la diferencia, es por ello que consideramos valiosa la experiencia de estos dos casos (7-11).

Se presentaron dos casos de tirotoxicosis con similitudes clínicas iniciales, en el primero se menciona una mujer joven con complicaciones relacionadas con la tirotoxicosis (orbitopatía distiroidea), a quien en la ecografía se le encontró en el lóbulo derecho un nódulo tiroideo ATA con baja probabilidad para malignidad y muy vascularizado, con una gammagrafía que, por el contrario, reporta bocio difuso hipocaptante y sospecha de tiroiditis

subaguda que no es concordante con el diagnóstico de la paciente. En este caso la utilidad de la ecografía y el Doppler fueron fundamentales, ya que su utilidad en el diagnóstico etiológico de la tirotoxicosis se ha demostrado en diversos estudios.

En los pacientes con enfermedad de Graves con TSH no normalizada, la ecografía Doppler muestra un aumento difuso del volumen, hipoecogenicidad e incremento de la vascularización tiroidea, a diferencia de las tiroiditis subaguda o tirotoxicosis por amiodarona tipo 2, condiciones en la cuales suele verse una vascularización disminuida o ausente en la fase inicial de tirotoxicosis y normal o levemente aumentada en la fase de recuperación.

En un estudio realizado por Rosario *et al.*, la ultrasonografía Doppler de color tuvo un rendimiento diagnóstico superior con una sensibilidad y especificidad del 100%, comparado con la gammagrafía con sensibilidad del 93% y especificidad del 98% (3, 5, 6). La gammagrafía puede tener limitaciones técnicas en relación con los tiempos en los cuales se interpreta la captación del radiofármaco usado (^{131}I , ^{123}I , o $^{99\text{m}}\text{Tc}$) o interferencia farmacológica como con anti-tiroideos (3, 12).

El segundo caso de tiroiditis subaguda mostró en la ecografía tiroidea bocio asimétrico con gammagrafía con adenoma tóxico izquierdo, siendo este hallazgo no concordante con la clínica del paciente. Conocer en detalle la evolución clínica de la enfermedad con los hallazgos bioquímicos y del examen físico permiten el abordaje diagnóstico e identifican la fase aguda de tirotoxicosis o de recuperación, donde el síntoma más frecuente de la tiroiditis subaguda es el dolor; adicionalmente, hay resolución de los síntomas sin requerimiento de manejo adicional, como en el caso del paciente, aunque esta no es la historia natural de los pacientes con adenoma tóxico que no se autolimitan, este paciente tiene ecográficamente un parénquima tiroideo normal, excepto por la presencia de un nódulo hipervascularizado y usualmente se requiere de un tratamiento definitivo de ablación con yodo o cirugía.

En este segundo caso, las imágenes diagnósticas en tiroiditis subaguda en el caso del Doppler de color muestran una vascularización disminuida con áreas hipoecogénicas por la destrucción de tejido tiroideo, y las imágenes de gammagrafía con ausencia de captación pueden tener diagnósticos diferenciales de condiciones que no permiten captación del radiofármaco (3, 5, 13).

Las recomendaciones de la imagen inicial de estudio del hipertiroidismo son controvertidas y fundamentadas usualmente en recomendaciones de experto y evidencia débil, la ETA (Asociación Europea de Tiroides, según sus siglas en inglés) recomienda como primera línea una ecografía que incluya la exploración con Doppler de color; por el contrario, la ATA (Asociación Americana de Tiroides, según sus siglas en inglés) deja a criterio del clínico la imagen de elección, recomendando la gammagrafía en los casos de alta sospecha de adenoma tóxico y bocio multinodular tóxico, limitando la ecografía Doppler a la disponibilidad de tecnología, costo y experticia local, sin embargo, su uso es muy variado. En un estudio realizado en Francia por Goichot *et al.*, la ecografía fue usada en el 90% de pacientes con sospecha de hipertiroidismo, algo similar a como sucede en Italia y distinto a estudios en Estados Unidos con un 26% y a Europa con un 70,6%, esto en probable relación con el entrenamiento y el perfeccionamiento del uso diagnóstico de la ecografía con Doppler más que con sus costos y sumado ello al sobrediagnóstico de nódulos tiroideos con esta estrategia, lo que adiciona estudios y ansiedad a los pacientes en los que se identifican.

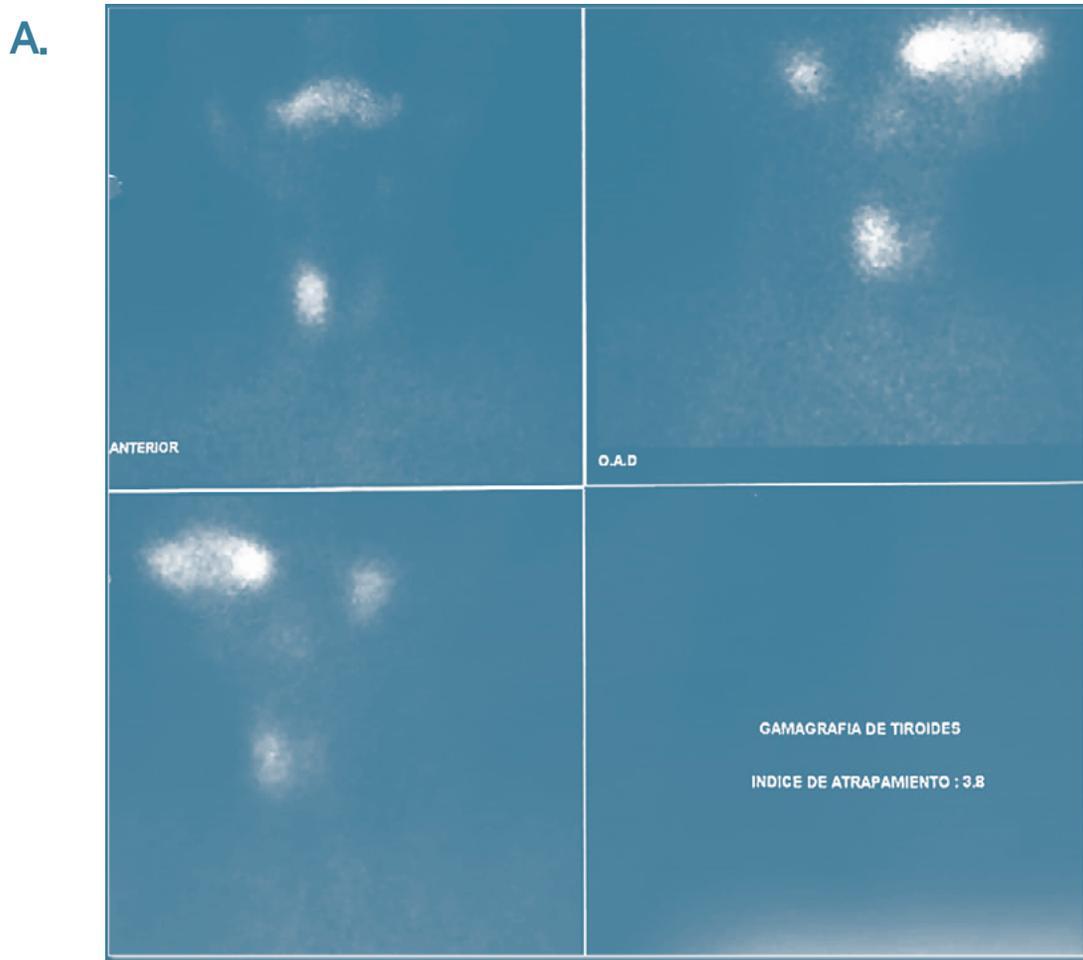
En ese mismo estudio, la gammagrafía fue usada apenas en el 40% de los casos, resaltando los elementos clínicos y el perfil autoinmune en la orientación de la utilidad diagnóstica de este estudio funcional, disminuyendo sus discordancias. En otros estudios de utilidad de la gammagrafía, se ha demostrado que cuando los hallazgos clínicos y de laboratorio no eran suficientes para el diagnóstico, se usaba la gammagrafía como apoyo en hasta el 50% de los pacientes, no obstante continuaban sin aclaración de la etiología (3, 9-11).

Tabla 1. Reportes cronológicos de paraclínicos de los casos

Caso 1	Fecha	TSH (0,27-4, 2uUI/mL)	T4 libre (0,93-1,7 ng/dL)	T3 total (0,64- 1,52 ng/ mL)	T3 libre (2-4,4 pg/ mL)	Anticuerpos antitiroglobulina (< 115 UI/mL)	Anticuerpos antiperoxidasa (< 34 UI/L)	Anticuerpos contra el receptor de TSH (< 1,75UI/L)
	07/2018	0-06 UI/mL	1,54ng/mL	197 ng/dl		< 10UI/mL		menor de 0.3UI/L
	09/2018	13,6 UI/mL						
	06/2019	0,006 UI/mL	1,24ng/mL	2,58ng/ml				
Caso 2.								
	11/2020	0,01 UI/mL	5,37ng/mL		13,5 pg/mL			
	05/2020	< 0,005 UI/mL				76 UI/mL	10,6 UI/mL	
	12/2020		1,46ng/mL		2,6 pg/mL			

TSH: hormona estimulante de la tiroides; T4: tiroxina; T3 triyodotironina.

Fuente: elaboración propia.



B.

GAMAGRAFIA DE TIROIDES

Datos clínicos: TSH suprimida.

Radiofármaco utilizado: Tc99m. Dosis: 5.0 mCi. Insumos: jeringa desechable, los cuales son totalmente indispensables para la práctica del estudio.

Posterior a la inyección intravenosa del material radioactivo se realiza estudio estático en proyección anterior sobre la glándula tiroides, y adicionalmente proyecciones oblicuas anteriores, encontrando:

Glándula tiroides de localización usual, difusamente aumentada de tamaño a expensas del lóbulo derecho, la cual concentra el material radioactivo de manera adecuada evidenciándose discreta hipocaptación del lóbulo tiroideo izquierdo en comparación con su homólogo contralateral.

El índice de atrapamiento de Tecnecio se calculó en 3.8 (valor de referencia: 2.5 - 4.5).

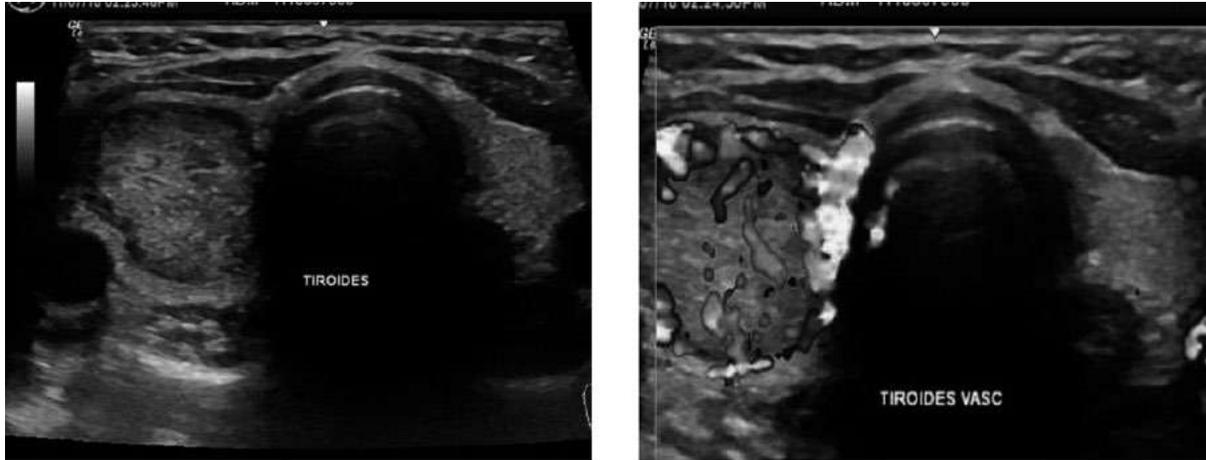
OPINIÓN:

BOCIO DIFUSO NORMOCAPTANTE CON DISCRETA HIPOCAPTACIÓN DEL LÓBULO IZQUIERDO QUE EN EL CONTEXTO DE TSH SUPRIMIDA ESTÁ EN RELACIÓN CON TIROIDITIS SUBAGUDA EN FASE DE RECUPERACIÓN.

Figuras 1. Gammagrafía caso 1

A. imagen de gammagrafía; B. Reporte de la gammagrafía del caso.

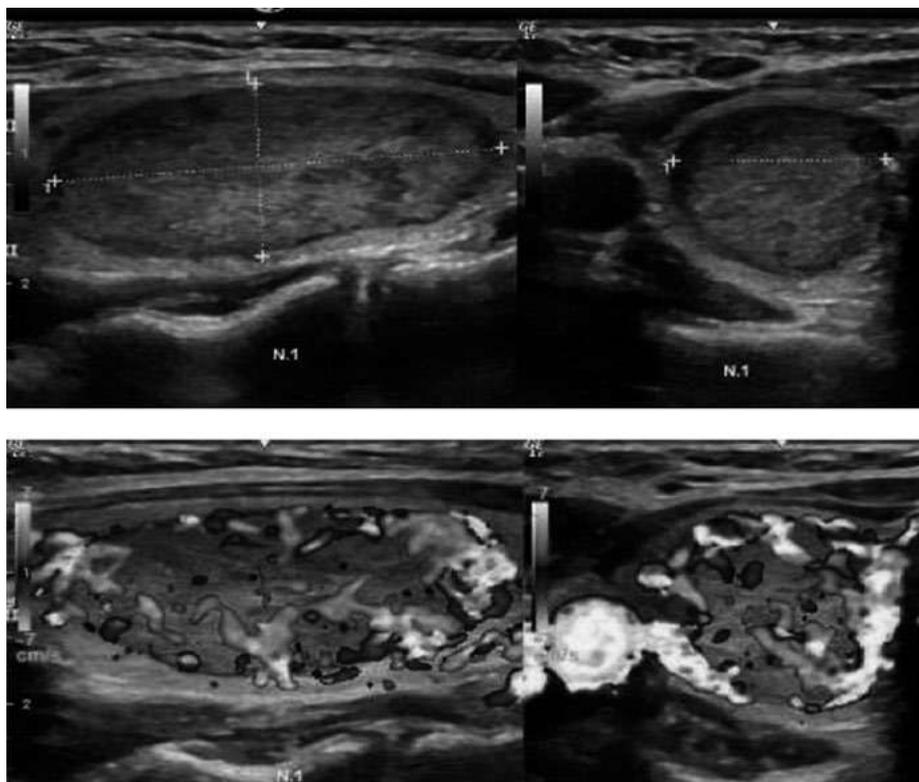
Fuente: reporte tomado de la historia clínica, con autorización del paciente.



Figuras 2. Ecografías de glándula tiroides

Nota explicativa de las imágenes: A. corte transverso: se observa tamaño de la tiroides normal, ecogenicidad y ecoestructura conservada, excepto por la presencia de nódulo isoecoico derecho de contornos bien definidos. B. corte transverso con Doppler de color.

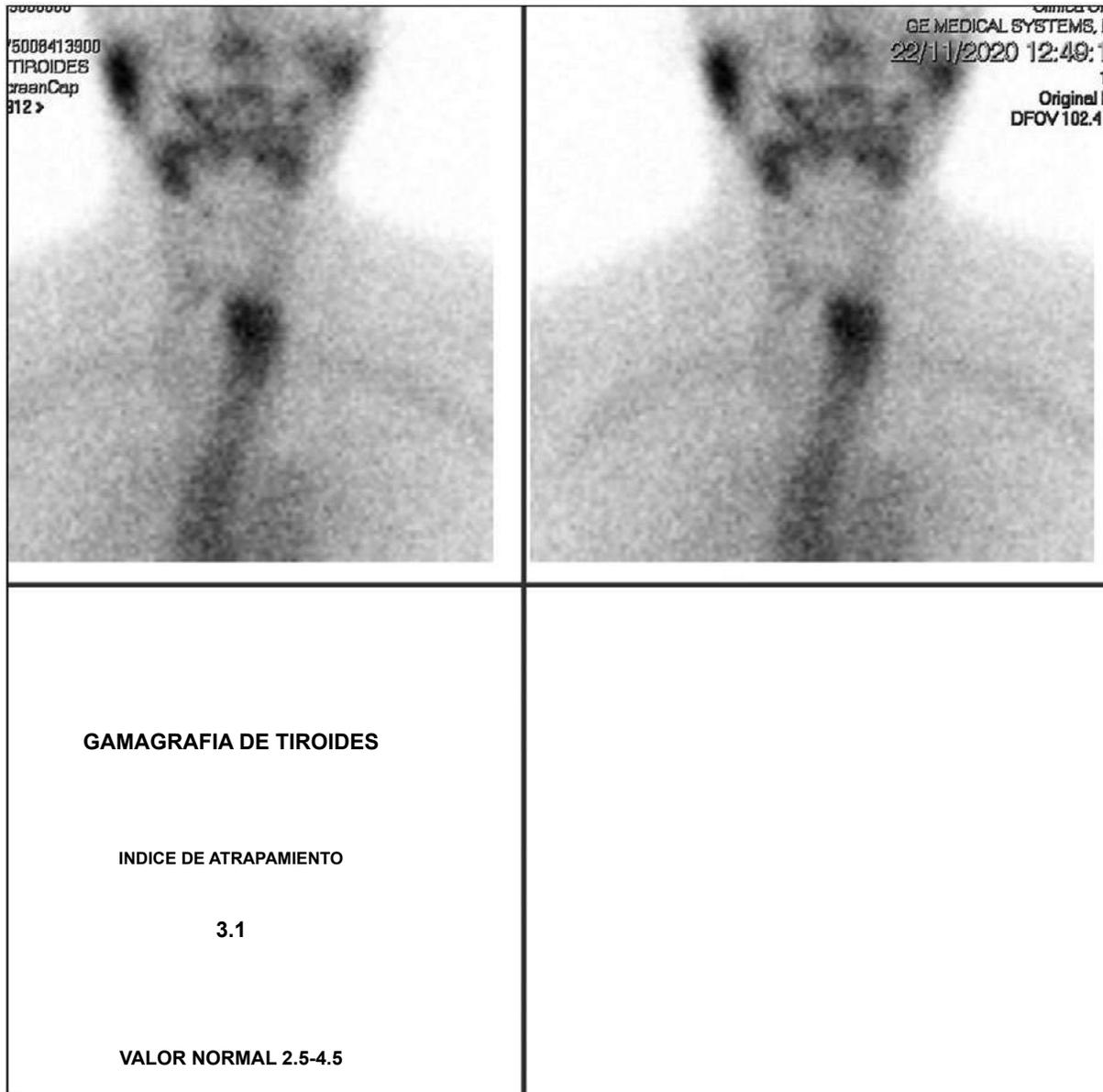
Fuente: reporte tomado de la historia clínica, con autorización del paciente.



Figuras 3. Ecografías de tiroides

Nota explicativa de las imágenes: A. Corte longitudinal y transverso del lóbulo derecho, con nódulo clasificación ATA de sospecha baja; B. Corte longitudinal y transversal de lóbulo derecho con Doppler de color.

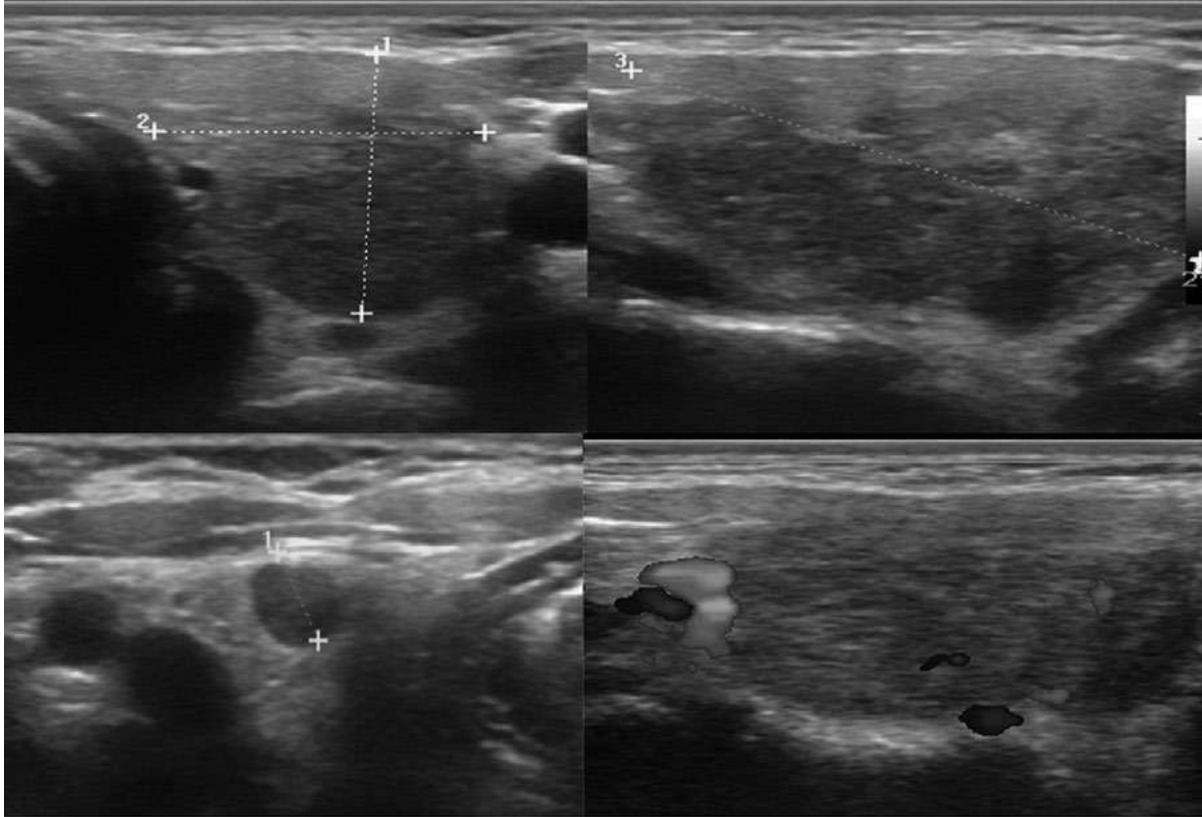
Fuente: reporte tomado de la historia clínica, con autorización del paciente.



Figuras 4. Gammagrafía

Nota explicativa de las imágenes: se observa la estela de captación no localizada que puede corresponder a un acúmulo inicial del Tc99 en el esófago que suele visualizarse cuando las imágenes se toman tempranamente.

Fuente: reporte tomado de la historia clínica, con autorización del paciente.



Figuras 5. Ecografía de tiroides: glándula aumentada de tamaño de manera asimétrica de predominio izquierdo

Nota explicativa de las imágenes: A. Corte longitudinal del lóbulo izquierdo, área hipoeoica extensa; B. Corte longitudinal derecho del lóbulo izquierdo, área hipoeoica extensa; C. Ganglios cervicales, estación VI izquierda; D. Corte longitudinal derecho del lóbulo izquierdo con Doppler de color que muestra pérdida de la vascularización de dichas zonas.

Fuente: reporte tomado de la historia clínica, con autorización del paciente.

Aunque existen vacíos en la evidencia que soporten la relación de los hallazgos de la ecografía Doppler con los niveles de hormona tiroidea, sus descubrimientos tienen utilidad clínica en el diagnóstico diferencial (6). Existen varios hallazgos que orientan la sospecha diagnóstica, los valores de PSV (pico de velocidad sistólica, según sus siglas en inglés) de las arterias tiroideas, intratiroideas y pericapsulares en el Doppler confirman la hipervascularidad, debido a las dificultades técnicas que puede traer ubicar las arterias tiroideas principales.

El uso alternativo de los vasos peritiroideos en estudios ha mostrado un rendimiento similar con un valor usual de aproximadamente 50 cm/seg, la ecogenicidad del parénquima, su distribución

y las características de los nódulos, sumado a los hallazgos clínicos y bioquímicos sugieren el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo, además la suma de PSV, patrones de vascularización y ecogenicidad aumentan el rendimiento que puede aproximarse de manera aislada a una sensibilidad del 95% para tiroiditis subaguda, 96% para enfermedad de Graves y 100% para adenoma tóxico y bocio multinodular tóxico frente a un rendimiento de 93% y 78,6%, respectivamente, de la gammagrafía con I-131, especificidad del 100% en todas las causas de tirotoxicosis y un valor diagnóstico menor con 96-94,2% para enfermedad de Graves, 98,9-97,4% para bocio multinodular tóxico, 98% para adenoma tóxico, lo cual se puede corroborar en los casos previamente presentados (tabla 2) (3, 6, 14-16).

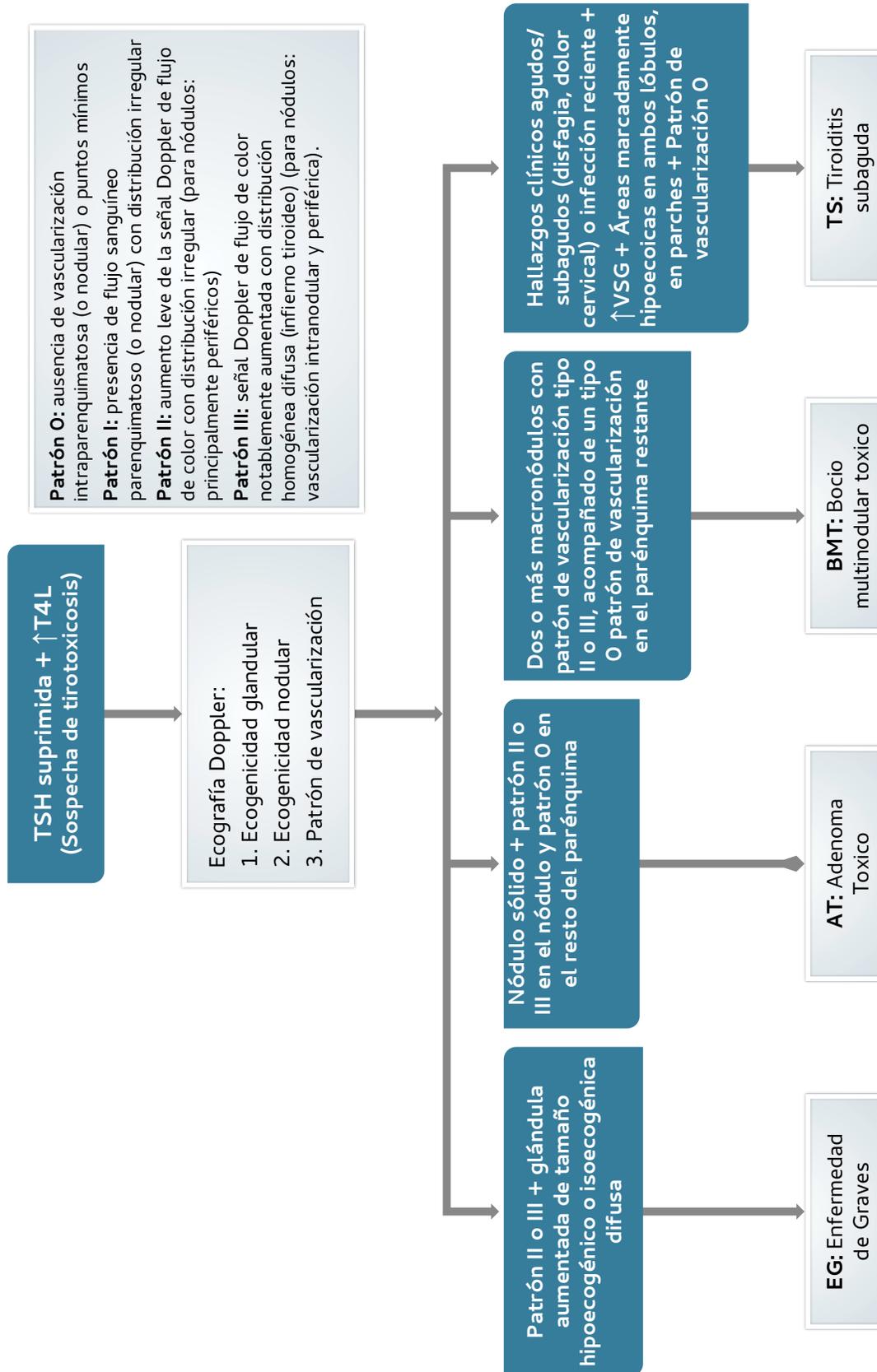


Figura 6. Algoritmo sugerido para el abordaje con ecografía Doppler de la tirotoxicosis

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Patrones y características de la ecografía doppler color asociados a patología tiroidea y rendimiento frente a la gammagrafía

Característica/estudio	Ecografía con Doppler de color	Gammagrafía
Sensibilidad general*	95-100%	78,6-100%
Especificidad general*	100%	96-98,8%
PSV**	ATI y peritiroideos: 50 cm/seg AIT: > 15 cm/seg	
Patrón de vascularización	<p>Patrón 0: ausencia de vascularización intraparenquimatosa (o nodular) o puntos mínimos</p> <p>Patrón I: presencia de flujo sanguíneo parenquimatoso (o nodular) con distribución irregular</p> <p>Patrón II: aumento leve de la señal Doppler de flujo de color con distribución irregular (para nódulos: principalmente periféricos)</p> <p>Patrón III: señal Doppler de flujo de color notablemente aumentada con distribución homogénea difusa (infierno tiroideo) (para nódulos: vascularización intranodular y periférica).</p>	
Ecogenicidad	<p>Glándula hipoecogénica o heterogénea difusa: EG</p> <p>Nódulo iso o hiperecoicosólido: AT</p> <p>áreas marcadamente hipoecoicas en ambos lóbulos, en parches: TS</p>	
Combinación de hallazgos ecográficos y sugerencia diagnóstica	<p>Patrón II o III + glándula hipoecogénica o isoecogénica difusa: EG</p> <p>Nódulo sólido + patrón II o III en el nódulo y patrón 0 en el resto del parénquima: AT</p> <p>Dos o más macronódulos con patrón de vascularización tipo II o III, acompañado de un tipo 0 patrón de vascularización en el parénquima restante: BMT</p> <p>Áreas marcadamente hipoecoicas con patrón 0: TS</p>	

*EG: enfermedad de Graves; BMT: bocio multinodular tóxico;
AT: adenoma tóxico; TS: tiroiditis subaguda

**Pico de velocidad sistólica: medida obtenida de las arterias intratiroideas (AIT) (valor normal 3-5 cm/s), la arteria tiroidea inferior (ATI) (valor normal 15-30 cm/s) o vasos peritiroideos.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

En conclusión, el uso de imágenes diagnósticas como ecografía Doppler de tiroides y gammagrafía son de gran utilidad en tirotoxicosis, sin embargo, deben tener una correlación estrecha con la evolución natural de la enfermedad, los hallazgos clínicos, la revisión y el análisis detallado de las imágenes de ecografía y gammagrafía y no exclusivamente de los reportes. En ese mismo sentido, la ecografía de tiroides sin Doppler pierde utilidad diagnóstica en la tirotoxicosis, por lo cual sugerimos siempre solicitar esta de manera conjunta como en el algoritmo diagnóstico expuesto (figura 6).

Declaración de fuentes de financiación

Para la elaboración de este trabajo no se recibió ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

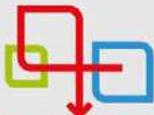
Referencias

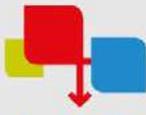
- [1] Mitra ES, Niederkohr RD, Rodríguez C, El-Maghraby T, McDougall IR. Uncommon causes of thyrotoxicosis. *J Nucl Med.* 2008;49(2):265-78. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.041202>
- [2] Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(2):277-92. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.001>
- [3] Rosario PW, Santos JB, Nunes NS, da Silva AL, Calsolari MR. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of thyrotoxicosis. *Horm Metab Res.* 2014;46(7):505-9. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363282>
- [4] Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. [actualizado 2021 sept. 28]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482216/>
- [5] Hari-Kumar KV, Pasupuleti V, Jayaraman M, Abhyuday V, Rayudu BR, Modi KD. Role of thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocr Pract.* 2009;15(1):6-9. <https://doi.org/10.4158/EP.15.1.6>
- [6] Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2007;17(3):223-8. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0104>
- [7] Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, *et al.* Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):801-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1155>
- [8] Hollenberg A, Wiersinga W. Hyperthyroid disorders. En: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ y Rosen CJ, editores. *Williams Textbook of Endocrinology* (14 ed.). Filadelfia, Estados Unidos: Elsevier; 2020: capítulo 12.
- [9] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [10] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-86. <https://doi.org/10.1159/000490384>
- [11] Goichot B, Bouée S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of 992 Hyperthyroid Patients in France. *Eur Thyroid J.* 2017;6(3):152-9. <https://doi.org/10.1159/000453260>
- [12] Rehman I. Thyroid uptake scan. 2020. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555978/>
- [13] The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists

- Guidelines for Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: A European Perspective. *Thyroid*. 2011;21(6):585-91. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.2106.ed3>
- [14] Boi F, Loy M, Piga M, Serra A, Atzeni F, Mariotti S. The usefulness of conventional and echo colour Doppler sonography in the differential diagnosis of toxic multinodular goitres. *Eur J End*. 2000;143(3):339-46. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430339>
- [15] Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Manetti L, Tanda ML, *et al.* Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow Doppler sonography. *Eur J End*. 1999;140(5):452-6. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1400452>
- [16] Vitti P, Lampis M, Piga M, Loviselli A, Brogioni S, Rago T, *et al.* Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis. *J Clin Ultrasound*. 1994;22(6):375-9. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870220604>

ISGLT2 APROBADO

para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida*1


forxiga
(dapagliflozina)


xigduo[®] XR
Dapagliflozina/Metformina HCl de liberación prolongada

Dapagliflozina desde la **PREVENCIÓN** cardiorenal en DMT2

Con el mayor número de pacientes de **prevención primaria** incluido en cualquier estudio de un antidiabético oral.²

 ▼ **17%** RRR

Muerte CV u Hospitalización por Falla Cardíaca²

 ▼ **47%** RRR

Progresión[†] de la ERC2**

* de menos del 40%, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

** Enfermedad Renal Crónica

† Resultado específico del sistema renal: eGFR disminuida $\geq 40\%$, ESRD o muerte renal.

Referencia 1. Forxiga 10 MG, IPP AB RESOLUCIÓN No. 2021018559 DE 19 DE MAYO DE 2021. 2. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2019;380:347-357.

AstraZeneca 

AstraZeneca Colombia S.A.S

Cra 7 #71-21 Torre A Piso 19, Tel. 3257200. En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561, a patientsafetycolombia@astrazeneca.com o ingrese a <http://contactazmedical.astrazeneca.com/> y seleccione en país Colombia. Detalles de la política de privacidad para eventos adversos en el siguiente link: <http://goto.az/adverseeventspolicycolombia>. Material dirigido al cuerpo médico. Información aplicable a Colombia. Si requiere mayor información favor comunicarse con los teléfonos mencionados. Mayor información Departamento Médico AstraZeneca Colombia. Forxiga[®] 10 mg INVIMA 2015M-0015725. Xigduo[®] 5 mg/1000 mg INVIMA 2015M-0016543. Xigduo[®] 10 mg/1000 mg INVIMA 2015M-0016615. MATPROM: CO-7149. Prep: 12-2021. Contiene IPP.

Escanee este código para acceder a la IPP completa del producto



Historia de la Endocrinología

La revolución del yodo en el siglo XIX

Alfredo Jácome Roca  ¹

¹ Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Jácome-Roca A. La revolución del yodo en el siglo XIX. Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab. 2021;8(2):e707. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.707>

Recibido: 24/Oct/2021

Aceptado: 14/Nov/2021

Publicado: 02/Dic/2021

Resumen

La historia del elemento yodo y su relación con la glándula tiroides se remonta a la antigüedad. En países milenarios como China se recomendaba el uso de cenizas de algas y esponjas marinas para tratar el bocio, endemia que amenaza al 30% de la población humana que reside en lugares apartados de los mares, donde el yodo se encuentra en abundancia. Solo hasta 1811, Courtois descubrió el yodo en las algas marinas por serendipia y Gay-Lussac y Davy perfeccionaron el conocimiento respecto a halógenos. Coindet en Suiza fue el primero en tratar con yodo a sus pacientes bociosos, aunque un poco antes Boussingault había recomendado al gobierno granadino usar aguas ricas en yodo para añadir a la sal de Zipaquirá.

Por su parte, Baumann aisló de la glándula tiroides una proteína rica en yodo y, en Europa, en particular en Francia y en Suiza, se iniciaron programas de yodización de la sal que tuvieron altibajos.

Los estudios de Marine en los Estados Unidos y su programa de profilaxis del bocio en estudiantes de colegio en Akron, Ohio, precedieron a la instalación de protocolos para un programa mundial de yodización de la sal, cuyo fin es erradicar el bocio endémico y el cretinismo asociado.

Palabras clave: bocio endémico, cretinismo, yodo, halógenos, Courtois, Coindet, Boussingault, Baumann, Marine.



Correspondencia: Alfredo Jácome Roca, Cra. 15 #98-42, oficina 303, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE). Correo-e: ajacomeroa@gmail.com

The iodine revolution in the nineteenth century

Abstract

The history of the element iodine and its relationship with the thyroid gland dates to ancient times. In countries such as China, the use of algae ash and sea sponges was recommended to treat goiter. This endemic threatens 30% of the human population, which resides in mountain rangers like the Alps and the Andes, far from the seas where iodine is abundant. Only until 1811 did Courtois serendipitously discover iodine in seaweed; Gay-Lussac and Davy perfected their knowledge of the halogen. Coindet in Switzerland was the first to treat his goiter patients with iodine, although a little earlier Boussingault had recommended to the Grenadian government to add waters rich in iodine to the salt of Zipaquirá, low in it.

Baumann isolated a protein rich in iodine from the thyroid gland, and in Europe, in particular France and Switzerland, salt iodization programs began with its ups and downs.

Marine's studies in the United States, with his school student goiter prophylaxis program in Akron, Ohio, preceded the installation of protocols for a worldwide salt iodization program aimed at eradicating endemic goiter and associated cretinism.

Keywords: endemic goiter, cretinism, iodine, halogens, Courtois, Coindet, Boussingault, Chatin, Baumann, Marine.

Destacados

- Boussingault había recomendado al gobierno neogranadino usar aguas de las minas de Heliconia en Antioquia para añadir a la sal de Zipaquirá y tratar (o prevenir) el bocio.
- Baumann aisló de la glándula tiroidea una proteína rica en yodo y, en Europa, en particular en Francia y en Suiza, se iniciaron programas de yodización de la sal que tuvieron altibajos.
- Marine y su programa de profilaxis del bocio en estudiantes de colegio en Akron, Ohio, precedieron la instalación de protocolos para un programa mundial de yodización de la sal, cuyo fin es erradicar el bocio endémico y el cretinismo asociado. Esto último ocurrió en el siglo XX.

Introducción

El tratamiento terapéutico de las enfermedades ha sido variable a través de los tiempos. Existen hitos en la historia que cambian la tendencia de los tratamientos, dando nuevas luces al origen de las enfermedades. Recordemos el descubrimiento de los alcaloides, de la penicilina, de la insulina, de la aspirina y también del yodo, un halógeno que cambió la historia del bocio endémico (1).

Poder terapéutico de las algas marinas

El uso de las cenizas de las algas y de las esponjas marinas en el tratamiento terapéutico es milenario. En el *Tratado de las Hierbas y de las Raíces* (Pen-Tsao o farmacopea china y cuya autoría es atribuida a Sheng-Nung) se menciona una de ellas, el *Sargassum*, como útil en el tratamiento del bocio. Este personaje mitológico, conocido también como el emperador rojo o rey de la tierra, fue uno de los tres reyes que conformaron la cultura china inicial hace cerca de cinco milenios.

Dos mil años más tarde se vuelve a mencionar en China el tema en el *Tratado de las Aguas y de los Aires*, pero el mal se atribuye a la ingesta de aguas de mala calidad. El bocio en sí, una tumoración del cuello,

fue mencionado en: el *Atharva-Veda* de la India, en el papiro egipcio de *Ebers*, en uno de los libros de Hipócrates, Plinio también lo describe en el siglo I..., pero, en general, en todos estos documentos se considera el bocio como un mal debido a la ingesta de ciertas aguas.

También se observan bocios en las iconografías bizantinas y Julio César lo considera algo común en los galos. El mal también fue observado por Marco Polo y por Jesenio, quien agrega que hay gente que considera dicha masa como una forma de adorno, al que en otras culturas incluso se les colgaban prendedores. Celso (y también Paracelso) por supuesto tocan el tema, y el primero trata de hacer un diagnóstico diferencial con los broncoceles. Es de anotar que el conocimiento de los tumores era muy limitado, por lo que podíamos ver tumores blandos como un bocio endémico, al lado del broncocele o de la escrófula, hoy conocida como linfadenitis tuberculosa (2).

Entre los que mencionan a las algas y las esponjas marinas secas y quemadas como tratamiento del bocio están Roger de Salerno, quien las usó específicamente para el tratamiento del bocio (Galeno las usaba para tratar inflamaciones del cuello) y Arnaldo de Villanova, quien también las

utilizó en esta indicación, aclarando que funcionaban bien en bocios de personas jóvenes pero no tanto en bocios crónicos de adultos. Discípulos de Salerno también informaron casos de éxito con esponja quemada (2, 3).

Abulcasis, médico árabe, también tocó el tema. El historiador húngaro Cornelius Medvei (4) nombra otros médicos menos conocidos que usaban cenizas de esponja para tratar los bocios, pero que no conocían la quintaesencia de esas algas, algo que solo se vino a dilucidar a comienzos del siglo XIX, en aquellas épocas en que la Nueva Granada andaba ocupada con su revolución. Es necesario decir que no faltaron los que, como tratamiento del coto, se aventuraron a practicar rudimentarias y peligrosas cirugías de extirpación, a menudo letales.

Es de anotar que este crecimiento de la glándula tiroides o incluso algún tumor inespecífico del cuello, además de ser llamados bocios, recibieron varios nombres a lo largo de los siglos, dependiendo del idioma y de la región. Se diagnosticaron como escrófulas, paperas o como broncoceles, y el nombre fue cambiando según el idioma: botium, estruma, guttur, goiter, goitre, coto.

El nutricionista y salubrista colombiano, Roberto Rueda Williamson (5), anota lo siguiente:

Parece que en las Américas existía el bocio antes de la venida de los conquistadores, como lo prueban algunas esculturas de figuras humanas con bocio halladas en la cordillera andina. Los cronistas de la conquista llamaron la atención sobre el gran número de enfermos de bocio y sordomudos que encontraban en algunas zonas de los Andes.

Hay quienes no creen en la presencia precolombina del bocio, aunque las condiciones ambientales en la región andina son las mismas que las de antes de la Conquista. Paredes (5) anota que si bien este existía, no era de la importancia epidemiológica que adquirió después. No profundizaré en la historia del bocio en sí pues se puede encontrar en buenas revisiones publicadas en revistas del país (6-16).

Descubrimiento y caracterización del yodo

A pesar del uso terapéutico que se le daba a las algas y las esponjas marinas en el manejo de

los bocios, no se sabía qué sustancia generaba esta acción. Franceses, suizos e italianos tenían bocio endémico y cretinismo en los Alpes y les interesaba encontrar un modo de prevenirlo. Grandes figuras como el patólogo Foderé en Francia (1792), el cirujano Kocher en Suiza (Nobel 1910), Wagner-Jauregg en Austria (Nobel en 1927) y Malacarne en Italia (1780) contribuyeron al conocimiento del origen del bocio y su forma de tratarlo (4). Hoy sabemos que estas plantas marinas son capaces de concentrar, en miles de veces, el yodo proveniente del agua de mar. Es un mecanismo activo, similar al de la captación por parte de la tiroides.

Un primer paso fue el descubrimiento del yodo por el químico Bernard Courtois (1777-1838), quien aprendió de su padre lo relacionado con el salitre, rico en nitrato de potasio (KNO₃) o "Nitro". Su padre era un empresario que tras ejercer de farmacéutico y de asistente del químico Guyton Morveau en Dijon, compró *Saint-Médard Nitrary*, una planta para producir nitrato de potasio. Bernard y su hermano Pierre trabajaron en la fabricación del nitro para la obtención de pólvora durante la Revolución Francesa (17-19).

Courtois estudió química en la Academia de Dijon, su tierra natal, en un curso gratuito de Química que dictaba el renombrado Guyton de Morveau, jefe de su padre. Tal vez por recomendación de Morveau, continuó sus estudios y trabajó después en la Escuela Politécnica de París. Luego se fue a fabricar nitro en la planta de su padre. Como este salitre es un ingrediente de la pólvora (que se fabrica a partir de carbón, azufre y nitrato potásico, según descubrieron los chinos en el siglo XI), es lógico que su demanda subiera en tiempos bélicos, y así ocurrió durante las guerras napoleónicas. Había en aquellos tiempos escasez de cenizas de madera, fuente de sales potásicas como el nitro, por lo que Courtois optó por la alternativa más barata, la ceniza de las algas pardas (marrones) que eran abundantes en Bretaña y Normandía, de ahí que el agua carbonatada más popular lleve el nombre de la primera región francesa (17).

El conocido investigador Humphrey-Davy informó dos años más tarde que Courtois, en 1811, había notado una corrosión en los recipientes de cobre que usaba en el proceso de obtención de soda de las cenizas de las algas, corrosión que decidió

investigar (más adelante se sabría que el yodo es corrosivo). Al añadir agua a las cenizas y al proceder a la evaporación por calentamiento, se producía, en primer lugar, la precipitación del cloruro de sodio y, a continuación, las sales de cloruro y sulfato de potasio.

La "solución madre" resultante era una disolución de varias sales, entre ellas algunas de azufre. Con el objeto de descomponer los compuestos sulfurosos, Courtois añadió ácido sulfúrico (vitriolo) a la disolución, entonces notó la presencia de un vapor intensamente violeta, de olor irritante como el cloro y que en contacto con superficies frías se cristalizaba. Hizo entonces experimentos que le dieron más luz sobre las cualidades de esos cristales, pero debido a sus ocupaciones comerciales en la venta del salitre, les pidió a dos amigos químicos (Nicolás Clement y Charles Bernard Desormes) que prosiguieran los estudios, apareciendo luego los tres en una publicación sobre sus hallazgos. *Annales de Chimie et de Physique* comunicó en 1813 "el descubrimiento de la nueva sustancia por el señor Courtois en la sal a partir de la lejía", dos años después del descubrimiento del yodo (17, 18) se enviaron muestras del cristal a varios científicos y así cayeron en manos de Gay-Lussac, quien identificó a los cristales como yodo, un nuevo elemento (20). Este propuso el nombre de yodo, que viene del griego *ioeídés*, que significa "violeta", aunque también se da crédito a los trabajos de Humphry Davy sobre el tema (17).

En una conferencia médica dada en Ginebra en 1813, el médico suizo Jean-François Coindet (21, 22) consideró que el tratamiento tradicional del bocio con algas marinas era efectivo debido a su contenido de yodo. Comprobó la presencia de este halógeno en las cenizas de las algas y comenzó a tratar con éxito a los pacientes bociosos, directamente con tintura de yodo. Su dosis diaria inicial fue de 165 mg, doblando esa dosis de manera gradual. La publicación de su experiencia desató una polémica porque muchos consideraban tóxico al yodo. El mismo Coindet (21,22), dentro de su notorio éxito, encontró algunos casos en los cuales se presentó toxicidad (con síntomas de hipertiroidismo, mal que él no conocía) y en otros de resistencia al halógeno, con aumento del tamaño tiroideo. Dichas alteraciones se llamaron luego Jod-

Basedow, que se traduce como hipertiroidismo causado por yodo (Jod, del alemán) y además el efecto de *Wolff Chaikoff* (4).

En dosis altas, por un lado, la tiroides hiperplásica enriquecida por yodo produce hormonas en exceso o bloquea tanto la captación como la organificación del yodo, generando crecimiento de la glándula con hipotiroidismo. Esto ocurrió porque la tintura de yodo era de venta libre y la gente lo usaba en dosis altas, pensando que si las dosis bajas funcionaban, las altas lo harían mejor, pero la oposición (como ocurre ahora con las vacunas) fue muy poderosa y el yodo cayó en desuso hasta ya entrado el siglo XX, aunque Coindet insistía en que se siguiera su recomendación de comenzar con dosis bajas y hacer aumentos graduales según resultados.

Hubo médicos que también informaron del uso del yodo en patologías tiroideas, sus dosis y diferentes preparaciones. La primacía, sin embargo, corresponde al suizo Coindet, este autor no se refiere al bocio en sus escritos, sino al broncocele como en aquellos tiempos también se le llamaba (21, 22).

El médico francés Jean Lugol, quien había estudiado Medicina en París (su hija se casaría más tarde con Paul Broca), diseñó una solución que contenía dos partes de yoduro de potasio y una de yodo elemental, la cual hizo para tratar la tuberculosis (una escrófula) pero no sirvió. Un tiempo más tarde, Henry Plummer (quien describiría el bocio nodular tóxico) usaría esta solución de manera exitosa para tratar el hipertiroidismo. Lugol escribió varios libros, entre ellos uno sobre el tratamiento con yodo de las escrófulas, que era un nombre genérico que se le daba a procesos inflamatorios e infecciosos (23).

Boussingault y el bocio en Colombia (y Ecuador)

La primera relación científica a nivel mundial que recomienda el uso de sales de yodo como profilaxis del bocio endémico corresponde a las observaciones de Juan Bautista Boussingault un joven químico agrícola que había sido contratado en 1823 en París por el gobierno colombiano para venir a Colombia (3). Antonio Ucrós, investigador del coto en Mariquita, dice en *Historia de la Endocrinología en Colombia* que:

La gestión para traer una misión de sabios franceses –que a la postre encabezó Boussingault– para aconsejarnos sobre los cultivos realizados en las diferentes áreas del país fue idea de Bolívar, que hizo las gestiones a través del embajador Zea y de Alexander von Humboldt (7, 9).

La misión era enseñar en la primera Escuela de Minas y hacer un inventario de los recursos del país, pero se le cambió la agenda por la de estudiar “el problema del cretinismo en Colombia; aunque este tipo de retardados mentales no causaba problema alguno a la sociedad, pues los bobos del pueblo no se amotinaban, tampoco entendían –grave cosa– las órdenes militares” (9).

Efraim Otero Ruiz, endocrinólogo e historiador, dice lo siguiente:

En sus viajes (Boussingault) se topó con que los indígenas y campesinos de la región de Heliconia o Guaca, en el suroeste de Antioquia, empleaban las sales obtenidas de los yacimientos locales para administrarlas por vía oral y lograr la disminución o desaparición del bocio, frecuente en las regiones circunvecinas... El crecimiento anormal de la tiroides –continúa Otero Ruiz– forma una tumefacción cervical conocida con el nombre de bocio o coto: esta última palabra, de origen quechua, significa papada o tumoración en el cuello. Como lo atestiguan figurillas y grabados antiguos, el coto se veía con cierta frecuencia en las tribus indígenas que habitaron las faldas de los Andes antes del descubrimiento de América. Obviamente, esas mismas tribus se preocuparon por hallar tratamientos que redujeran o suprimieran dicha deformación, y casi instintivamente apelaron a las sales marinas o a las aguas y sales provenientes de ciertos yacimientos como los de la vega de Supía o los de Heliconia o Guaca, en Antioquia.

Boussingault en sus “Memorias sobre las salinas yodíferas de los Andes y las causas del coto en las cordilleras de la Nueva Granada” afirmaba entonces que “el bocio desaparecería de la Nueva Granada (hoy Colombia) si las autoridades tomaran medidas para establecer en cada cabecera de cantón donde el coto es endémico, depósitos de sales yodíferas y en las que los habitantes pudieran surtirse de la sal necesaria para su consumo”. No estaba seguro, sin embargo, de la relación yodo-bocio, y para

él resultaba difícil pensar en que se tratase de una enfermedad carencial, pero de todos modos hizo aquella recomendación (8,10).

Después de sus publicaciones iniciales y ya de regreso a Francia, Boussingault inició un programa de sal yodada en su país, pero fracasó porque las dosis usadas fueron muy altas (4). Decir que la principal actividad científica de este francés fue la relacionada con el yodo y los bocios es un enfoque reduccionista. El sabio hizo numerosos aportes en geología, botánica, biología, química, economía agrícola y en meteorología. Estudió terremotos, lluvias tropicales y gases en volcanes. Por ejemplo, comprobó que las plantas no tomaban el nitrógeno del aire sino del suelo, con excepción de las legumbres que se enriquecían con nitrógeno los sueros y también comprobó el valor de los fertilizantes para el suministro de nitrógeno (24).

En las primeras publicaciones médicas colombianas también se encuentra cierta preocupación por el origen y tratamiento de los cotos: ya desde 1794, según Ucrós, aparece el primer escrito anónimo titulado Reflexiones sobre la enfermedad que vulgarmente se llama coto, seguida, en 1797, de la monografía de Gil de Tejada titulada Memoria sobre las causas, naturaleza y curación de los cotos en Santafé que sería luego reproducida en 1836 (9).

El químico francés Chatin fue el primero en publicar, en 1851, la hipótesis de que la deficiencia de yodo era la causa del bocio (25). Él midió la concentración de yodo en una gran cantidad de alimentos y aguas, encontrándola baja en algunos sitios de Europa occidental, corrigiéndose el problema cuando dichos alimentos, sobre todo huevos y aguas se cambiaban por otros de zonas con suficiente concentración de yodo. Este autor recomendó la ingesta de algas marinas y, refiriéndose a Boussingault, propuso usar sal yodada en las zonas bociosas de Francia.

A pesar de ser el director de la Escuela de Farmacia en París, la Academia de Ciencias de Francia tomó con escepticismo sus sugerencias. Con todo y esto, tres departamentos de Francia empezaron a distribuir yodo en forma de tabletas y de sal yodada. Adicionaron otras recomendaciones según creencias erradas de médicos de la época, y

también se distribuyó sal yodada entre los niños de edad escolar, la cual resultó muy efectiva, ya que una encuesta sobre 5.000 niños con bocio, un 80% bien se curó o se mejoró.

No tardaron en aparecer los problemas. Los jóvenes con bocio estaban exentos del servicio militar y, en virtud de las frecuentes guerras en Europa, era una suerte ser cotudo. Por otro lado, las dosis calculadas en todos los estudios y programas de administración de yodo estaban basadas en cantidades altas (de acuerdo a las investigaciones de Chatin), las cuales se reflejaban en casos de Jod-Basedow y Wolf-Chaikoff, aparte de las molestias estomacales (25). También se usaban dosis altas en las otras indicaciones del yodo en aquella época, como el tratamiento de las escrófulas, la artritis y la sífilis. Aunque los niños franceses toleraron dichas cantidades, al parecer los adultos no, así que el yodo se desprestigió y se dejó de tomar como en las épocas pasadas.

Mixedema y cretinismo

Algunos textos conocidos tales como *Patología* de Hirsch de 1885, no comulgaban con la idea de Chatin sobre la yodo deficiencia como causa del bocio y lo consideraban una patología infecciosa, pero sí recomendaban el yodo como tratamiento (26).

Aunque respetados galenos aceptaban que el cretinismo abundaba en las regiones afectadas con la endemia bociosa, no entendían cómo en algunos casos la tiroides era atrófica en vez de hipertrófica, pero esta atrofia era precisamente la que coexistía con los casos de mixedema del adulto, descritos por Gull y luego por Ord, en pacientes del sexo femenino por lo general. La clínica por lo demás era similar a los casos de cretinismo.

En 1883, Semon sugirió que el mixedema se debía a la insuficiencia tiroidea y al vínculo entre el bocio y el mixedema, después de leer un informe de Kocher sobre el mixedema que aparecía en sus pacientes tiroidectomizados (27, 28) empezaron a usar inyecciones y formas de vía oral de extractos de tiroides animal. A finales del siglo XIX, Murray corrigió el hipotiroidismo de un paciente con inyecciones de extracto tiroideo.

La relación de la tiroides con el yodo se estableció cuando, en 1896, Baumann y Roos en

Friburgo, Alemania, descubrieron yodo en tiroides digeridas de animales, pues había una fracción insoluble mineral de un 10% que correspondía a yodo. Llamaron tiroyodina a esta sustancia que era efectiva en el tratamiento del bocio y del mixedema, y postularon que el yodo solo no era suficiente para el manejo de estas dos entidades, ya que tenía primero que incorporarse a una molécula orgánica presente en la tiroides (2).

Uso universal de la sal yodada

En las primeras dos décadas del siglo XX (29-35), estudios pioneros realizados por médicos suizos y estadounidenses, como los de Marine en Akron, Ohio (33), demostraron la eficacia de la profilaxis con yodo en la prevención del bocio y el cretinismo. El programa de sal yodada de Suiza ha estado operando ininterrumpidamente desde 1922.

Actualmente, el control de los trastornos por deficiencia de yodo es una parte integral de la mayoría de las estrategias nacionales de nutrición, siguiendo los lineamientos de la Organización para el tratamiento de los trastornos inducidos por el yodo. No profundizaremos aquí en los programas de yodización de la sal o en los trastornos por yodo deficiencia, que significan la aplicación revolucionaria del yodo en salud pública, que está basada en los descubrimientos hechos en el siglo XIX.

Referencias

- [1] Jácome-Roca A. Historia de los medicamentos. De hierbas, remedios, fórmulas secretas y fármacos. XX: Editorial Científica Española, OmniScriptum Publishing Books; 2017. <https://doi.org/10.53853/encr.4.3.137>
- [2] Amaro-Méndez S. Breve Historia de la Endocrinología. La Habana, Cuba: Editorial Científico Técnica; 1975. p.67-92.
- [3] Jácome-Roca A. Historia de las hormonas. Bogotá, Colombia: Academia Nacional de Medicina; 2008. p. 53-55.
- [4] Medvei VC. A history of endocrinology. Lancaster, Inglaterra: MTP Press Ltd.; 1982. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-7304-6>

- [5] Rueda-Williamson R, Pardo F, Piedrahita F, Ariza J, Uribe L. La efectividad de la yodación de la sal en la prevención del bocio endémico en Colombia. *Arch Latinoamer Nutr.* 1966;16(1):65-88.
- [6] Otero-Ruiz E. Comentario a la presentación de Mario Paredes. Disponible en: <https://anm.encolombia.com/medicina23201-comentario-articulo.htm>
- [7] Ucrós-Cuellar A. Consideraciones histórico-endémicas del coto en Colombia. *Rev Unidia.* 1960;7(4):1-62.
- [8] Otero-Ruiz E. Endocrinología y opoterapia, del receptor a la enfermedad. En *El Arte de Curar.* https://www.afidro.com/arte_curar/p225/m_text
- [9] Ucrós-Cuellar A. Historia de la endocrinología en Colombia. Bogotá: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá; 2000.
- [10] Jácome-Roca A. Historia de la Endocrinología en Colombia. *Rev Med.* 2001;23(2):154-5. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/56-13>
- [11] Vargas-Uricoechea H, Bastidas-Sánchez B, Perdomo-Cabrera M, Vargas-Sierra H. Estado Nutricional del Yodo. *Rev Med.* 2015;37(2):122-39. Disponible en <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/109-3>
- [12] Jácome-Roca A. Trastornos por deficiencia de Yodo. Programa de yodización en Colombia y América Latina. *Rev Med.* 2001;23(2):100-4. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/56-5>
- [13] Paredes-Suárez M. Aspectos históricos de la deficiencia de Yodo en América. *Rev Med.* 2001;23(2):124-34. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/56-10>
- [14] Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Holguín-Betancourt CM, Cristancho-Torres L. Trastornos asociados a la deficiencia de yodo. Vigilancia permanente es deficitaria en zonas vulnerables. *Rev Med.* 2012;34(2):119-45. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/97-4>
- [15] Vargas-Uricoechea H, Pinzón-Fernández MV, Bastidas-Sánchez BE. Historia del bocio endémico, desde Sheng-Nung hasta los programas de yodación universal de la sal en Latinoamérica. *Rev CES Med.* 2018;32(2):167-77. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.32.2.10>
- [16] Patiño-Restrepo JF. Revisión histórica sobre el bocio en Suramérica y la Nueva Granada. *Rev Med.* 2001;23(2):135-50. Disponible en <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/56-11>
- [17] Swain PA. Bernard Courtois (1777-1838), famed for discovering iodine (1811), and his life in Paris from 1798. *Hist Chem.* 2005;30(2):103-11.
- [18] Courtois B, Clement N, Desormes CB. El descubrimiento de la nueva sustancia por el señor Courtois en la sal a partir de la lejía. *Ann Chimie Physique (París).* 1813;88:304-10.
- [19] Courtois B. Découverte d'une substance nouvelle dans le Vareck. *Ann Chim.* 1813;88:304-10.
- [20] Gay-Lussac J. Mémoire Sur l'iode. *Ann Chim.* 1814;91(5):160.
- [21] Coindet JF. Découverte d'un nouveau remède contre le goître. *Ann Chim Phys.* 1820;15:49-59.
- [22] Coindet JF. Nouvelles recherches sur les effets de l'iode et sur, les précautions à suivre dans le traitement du goître par ce nouveau remède. *Ann Chim Phys.* 1821;16:345-56.
- [23] Calissendorff J, Falhammar H. Lugol's solution and other iodide preparations: perspectives

- and research directions in Graves' disease. *Endocrine*. 2017;58(3):467-73. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1461-8>
- [24] Boussingault JB. Recherches sur la cause qui produit le goître dans les Cordilleres de la Nouvelle-Grenade. *Ann Chim Phys*. 1833;48:41-69.
- [25] Chatin A. Recherches sur l'iode des eaux douces; de la présence de ce corps dans les plantes et les animaux terrestres. *C R Acad Sci Paris*. 1851;31:280-3.
- [26] Hirsch A. Handbook of historical and geographical pathology. Londres: New Sydenham Society; 1985.
- [27] Semon F. Discussion on myxoedema. *BMJ*. 1883;II:1072-3.
- [28] Kocher T. Concerning pathological manifestations in low-grade thyroid diseases En: Nobel lectures, physiology or medicine, 1901-1921. Amsterdam: Elsevier; 1909. p. 330-83.
- [29] Selz B. Iodine deficiency disease in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: a historical review with some new gaiter prevalence data. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;(6):577-90. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1230577>
- [30] Bürgi H. Establishing the iodine content of salt through trial and error: lessons from the 80 year-old Swiss iodized salt program. *IDD Newsletter*. 2005;21:11-4.
- [31] Droin G. Endemic goiter and cretinism in Alps: evolution of science and treatments, transformation of the pathology and its representations. *Int J Anthropol*. 2005;20:307-24. <https://doi.org/10.1007/BF02443066>
- [32] Bürgi H, Kohler M, Morselli B. Thyrotoxicosis incidence in Switzerland and benefit of improved iodine supply. *Lancet*. 1998;352(9133):1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60076-1)
- [33] Marine D, Williams WW. The relation of iodine to the structure of the thyroid gland. *Arch Intern Med*. 1908;1:349-84. <https://doi.org/10.1001/archinte.1908.00050030002001>
- [34] Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983;2:1126-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90636-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90636-0)
- [35] Zimmermann M, Jooste P, Pandav CS. Iodine deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):P1251-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)

Carta al editor

Riesgo de sesgo: ¿calidad o validez?

Dr. Enrique Ardila

Editor jefe

*Revista Colombiana de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo*

Apreciado doctor Ardila:

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) denotan el grado más alto de investigación científica por su gran nivel de evidencia, siendo sus resultados importantes a la hora de instaurar una nueva terapia farmacológica o intervención clínica en pacientes (1); no obstante, el aumento en los últimos años de este tipo de investigaciones científicas nos obliga a ser rigurosos y un tanto minucioso a la hora de seleccionar el mejor estudio de investigación, por lo que se debe diferenciar entre "evaluación de la calidad" y "riesgo de sesgo".

Dichos conceptos deben ser explícitamente descritos y visualmente diferenciados en la metodología de cualquier revisión sistemática, es por ello que tomando como referencia lo publicado por Chacón K., donde menciona que la "calidad de los estudios fue evaluada con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane" (2), se determina que la terminología utilizada no es pertinente, puesto que la "calidad" hace referencia a la elaboración detallada y técnica o hasta qué punto se ha realizado un estudio bajo los mejores estándares posibles, pero no quiere decir que se haya evitado el riesgo de sesgo en los resultados o qué tanta credibilidad tengan estos, por lo tanto, el riesgo de sesgo abarcaría esta incógnita (3), siendo una herramienta que sirve para evaluar la validez de los ECA (4), recomendamos en próximos estudios sustituir la palabra "calidad" por "validez" para evitar confusiones metodológicas.

José Rafael Villarreal Escorcía 

Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
Correo electrónico: linkin3187@gmail.com

Referencias

- [1] Bachelet VC, Pardo-Hernández H. Quality of reporting and risk of bias of randomized clinical trials published in Spanish and Latin American journals. *Medwave*. 2019;19(1):e7573. <https://doi.org/10.5867/medwave.2019.01.7573>
- [2] Chacón K, Mendivelso F, Gómez O, González C, Pinto D, Yama E, *et al.* Efectividad y seguridad comparada de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en diabetes mellitus tipo 2: revisión rápida de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Rev Col End*. 2020 dic.;7(4):222-34. <https://doi.org/10.53853/encr.7.4.648>
- [3] Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la ubicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin*. 2010;135(1):507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- [4] Palacios MA, Ojeda-Gómez RC, Ticse-Huaricanha IL, Cajachagua-Hilario K. Critical analysis of randomized clinical trials: The risk of bias. *Rev Estomatol Herediana*. 2015 oct-dic;25(4):304-8. <https://doi.org/10.20453/reh.v25i4.2740>

Política editorial

Enfoque y alcance

La *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* se dedica a la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión y casos clínicos del interés de la comunidad científica y de profesionales de la salud, especialistas y residentes de Endocrinología y de otras especialidades médicas que se sirven de las investigaciones en esta área. Algunos temas de interés principal para la revista son:

- Diabetes
- Osteoporosis
- Obesidad y nutrición
- Dislipidemias
- Endocrinología pediátrica
- Disforia de género
- Biología molecular y Endocrinología
- Tecnologías endocrinas
- Educación en Endocrinología
- Historia de la Endocrinología

La frecuencia de publicación de la revista es continua, en formato digital, con cuatro números publicados en cada volumen. La revista funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", con un licenciamiento de Creative Commons "de atribución, no comercial y sin obras derivadas" (BY-NC-ND). La Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE) financia en su totalidad la revista pues no cobra costos de sometimiento ni de publicación a sus autores.

Los manuscritos que recibe la revista son arbitrados por pares y para ello adopta el sistema "doble ciego", con el fin de garantizar la mayor independencia posible e integridad científica en la selección de sus contenidos. Igualmente, en lo relacionado con la aceptación del sometimiento de manuscritos y como columna vertebral de la gestión de sus procesos, la revista se adhiere a las recomendaciones del International Committee of

Medical Journal Editors (ICMJE) y a las directrices de transparencia y buenas prácticas en la edición científica del Committee on Publication Ethics (COPE).

Generalidades del proceso de publicación

Originalidad y exclusividad. Los manuscritos que se sometan a la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo deben ser originales, no publicados, ni pueden estar siendo considerados para publicación en otros medios. La postulación simultánea a otras revistas será considerada como una falta grave y será motivo de rechazo de un manuscrito.

Ética. La revista sigue las indicaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Para cualquier dilema ético o mala práctica que se identifique, se seguirán los procedimientos recomendados por estas organizaciones.

Sistema de evaluación. La revista sigue el sistema de evaluación "doble ciego" para seleccionar los manuscritos que publica. Es decir, reserva la identidad tanto de evaluadores como de autores para propiciar la mayor independencia posible en la toma de decisiones.

Edición profesional. Los artículos aprobados serán sometidos a un proceso de edición profesional (corrección de estilo, diseño y diagramación, cotejo, marcación de archivos finales) y de normalización para adaptarse a todas las convenciones editoriales necesarias para su publicación en distintos formatos (PDF, HTML, XML).

Acceso y Creative Commons. La revista es de acceso abierto inmediato, con una licencia Creative Commons de "atribución, no comercial, sin derivadas" (BY-NC-ND) y funciona bajo el modelo "diamante". También permite el autoarchivo en la versión final de los artículos publicados, no

obstante, se recomienda siempre incluir la referencia completa en el repositorio que se archive, con el respectivo doi del artículo.

Cesión y derechos. La revista pide la cesión de los derechos de los artículos para poder formalizar su publicación. No obstante, se permite el uso o la reproducción de los artículos para fines educativos, académicos o científicos, siempre y cuando se conceda la referencia completa a la publicación original.

Costos para autores. La revista no tiene ningún costo para los autores, ni de sometimiento ni de publicación. Se sostiene con recursos de la Asociación Colombiana de Endocrinología.

Preservación digital. La revista tiene política de preservación digital y suscribe sus contenidos al proyecto de Portico.

Ética

La Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo orienta su política de ética e integridad científica con base en las recomendaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

En lo que corresponde a las buenas prácticas en edición y a los criterios de transparencia, se adoptan las recomendaciones de los 16 principios del COPE; a continuación, se describe cómo la revista refleja tales principios en su día a día:

1. **Sitio web:** la revista funciona en una plataforma de Open Journal Systems e incluye toda la información veraz y actualizada sobre su enfoque, alcance, espectro temático, estructura editorial, política y procedimientos.
2. **Nombre de la revista:** la revista ha sido consistente en su nombre, desde su creación, y no da lugar a equívocos con otras publicaciones.
3. **Proceso de revisión por pares:** la revista describe de manera minuciosa su proceso de evaluación por pares, bajo el sistema "doble ciego".
4. **Propiedad y gestión:** la revista es auspiciada por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE).
5. **Órgano rector:** la revista tiene una estructura editorial que es pública en su sitio web y que está compuesta por: un editor jefe, editores científicos asociados y un comité editorial y científico. También tiene un área de coordinación editorial y producción, encargada de apoyar la gestión de la revista y todos sus procesos técnicos y profesionales de publicación.
6. **Equipo editorial/Información de contacto:** la revista incluye la información completa de su estructura editorial, perfiles, Orcid o información a CV en línea de sus integrantes.
7. **Derechos de autor y licencias:** la revista declara cuál es la relación con sus autores en cuanto a los derechos de los manuscritos aprobados y la relación que establece con sus lectores, a través de una licencia Creative Commons.
8. **Cargos al autor:** la revista declara de manera explícita que funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", es decir, que no tiene costos de sometimiento ni de publicación para sus autores.
9. Proceso para identificar y tratar las denuncias de mala conducta en la investigación: la revista declara que sigue los flujogramas (procedimientos) del COPE para tratar los potenciales casos de dilemas éticos o de malas prácticas en la investigación y publicación científica.
10. **Ética en la publicación:** la revista tiene una política de ética que promueve la integridad científica y que se traduce en procedimientos para propiciar y verificar la calidad de los manuscritos.
11. **Periodicidad de la publicación:** la frecuencia de la revista está indicada, claramente, en las políticas de la revista.
12. **Acceso:** la tarifa especifica cómo es el acceso a sus contenidos. No tiene costos de suscripción y su acceso es abierto, bajo una licencia Creative Commons.
13. **Archivamiento:** la revista tiene política de preservación y lo declara en sus pautas.

14. **Fuentes de ingresos:** la revista es subvencionada, completamente, por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE); su propósito, además, es científico; busca contribuir al avance del conocimiento en Endocrinología y a las particularidades del contexto latinoamericano en el ejercicio profesional de la Endocrinología.
15. **Publicidad:** la revista hace pauta publicitaria, pero tiene una nota legal en la que se aclara que ninguno de los anunciantes tiene influencia en la selección o publicación de los contenidos de la revista. El proceso de aprobación de manuscritos está cimentado en la evaluación por pares externos.
16. **Marketing directo:** la revista no realiza estrategias de marketing directo ni tiene fines comerciales; no tiene ningún interés en ese sentido ni cobros para los autores. Su intención está en crear una comunidad de colaboradores (autores, evaluadores, editores) y una audiencia de lectores diversa e incluyente, dentro de las particularidades de su área y de su espectro temático.

Con respecto a la presentación de los manuscritos y siguiendo las recomendaciones del ICMJE, los autores deben tener en cuenta tres aspectos esenciales:

- a) *Criterios que definen la autoría o coautoría:*
1. Un autor es aquel que hace contribuciones sustanciales a la concepción o diseño de un manuscrito o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos que contiene un manuscrito.
 2. Un autor participa en la escritura del manuscrito o en una revisión crítica de los contenidos del manuscrito.
 3. Un autor participa en la aprobación de la versión definitiva de un manuscrito.
 4. Un autor es el que está de acuerdo con todas las partes de un manuscrito y responde por la precisión o por la integridad de cualquier parte de un manuscrito, de manera que se aclare o se resuelva cualquier duda que surja al respecto.

- b) *Declaración de conflicto de intereses:*
Los autores deben declarar cualquier conflicto de intereses que pueda, potencialmente, afectar las repercusiones o la interpretación de los resultados de su manuscrito. De tal manera, los autores deberán cumplimentar y enviar, junto con la postulación de su manuscrito, un formato de declaración de conflicto de intereses que proporciona la revista, de acuerdo con las directrices del ICMJE.
- c) *Implicaciones éticas de las investigaciones:*
Los autores cuyas investigaciones hayan sido sometidas a valoración del comité de ética de su respectiva institución u organización financiadora, deben presentar ese aval a la revista, junto con el sometimiento del manuscrito.

Así mismo, se debe declarar de manera directa, en el manuscrito y en su metodología, cuáles son las implicaciones éticas de la investigación que se ha llevado a cabo. La revista también podrá pedir revisiones adicionales sobre el manuscrito presentado y la investigación que se presenta, si se identifica alguna preocupación ética de parte del editor jefe, del editor responsable del proceso o del comité editorial y científico de la revista.

Por otro lado, se espera que todos aquellos que colaboran en la revista desde diferentes roles (autores, revisores, editores o equipo editorial), actúen bajo una perspectiva de integridad científica y que su comportamiento y decisiones correspondan a un enfoque científico, siempre buscando la transparencia y la generación o validación del conocimiento, en este caso, para el avance de la Endocrinología y de las áreas afines a la revista.

En cuanto a los roles principales de aquellos que participan en la revista, en resumen, debemos señalar lo siguiente:

Autores. Se espera que los autores de la revista no incurran en comportamientos como el plagio, la fabricación de datos o la manipulación de resultados, el reciclaje de textos o la postulación simultánea a otras revistas o medios de publicación (para

enumerar algunos de los problemas éticos más frecuentes). También es importante que los autores que someten trabajos a la revista tengan un interés genuino por publicar y que mantengan su participación a lo largo de todo el proceso: evaluación por pares, correcciones, producción editorial y pospublicación. La calidad final del trabajo y el impacto que pueda tener el mismo, en el tiempo, depende en buena parte del interés de los autores.

Revisores. Los revisores deben tener un enfoque científico, académico, en todo momento, al evaluar los manuscritos. La revista evalúa manuscritos, no personas y los conceptos deben elaborarse bajo ese principio, evitando los ataques personales a los autores. También los revisores deben evitar usos indebidos tanto de los manuscritos como de los datos de las investigaciones que se les ha confiado. La suplantación es igualmente una mala práctica; la revista selecciona y convoca a sus revisores con base en su formación académica, experiencia y publicaciones, así que transferir la responsabilidad de evaluar un manuscrito a una tercera parte (estudiante, residente, colega), sin consultar las razones para ello al editor jefe de la revista, es inaceptable y debe evitarse.

Editores o equipo editorial. Los editores y el equipo editorial de la revista deben velar porque los principios de transparencia y los procesos y procedimientos de la revista se realicen de la mejor forma posible, procurando un trato justo para todas las partes involucradas. Más que ejercer como "guardianes" (*gatekeepers*) del conocimiento, los editores (y su equipo) han ser "colaboradores discretos" de los autores. Su intención debe concentrarse en que la revista sea un repositorio confiable de conocimiento en Endocrinología y que cada manuscrito llegue, en la mejor versión posible, a un lector especializado.

Con respecto a las correcciones o retractaciones de los artículos publicados en la revista, lo siguiente:

Correcciones. Las correcciones sobre un artículo publicado se harán siempre y cuando el error que se identifique en el artículo pueda llevar a equívocos importantes (un error en la filiación de un autor, de un Orcid, error en nombres, entre otras cosas) o que afecte su interpretación, por una omisión o error no intencional, de redacción o de formato.

Retracciones. Si se detecta que un artículo tiene problemas serios que afectan la veracidad de sus resultados, que comprometen su calidad científica o si se ha identificado algún problema ético de gravedad (plagio, fabricación de datos, manipulación, entre otros), la revista podrá declarar una retractación e impedir el acceso al texto completo del manuscrito, con la correspondiente noticia de las razones de la retractación. Tales casos serán analizados por el Comité editorial y científico de la revista y por el editor jefe, antes de llegar a una decisión final sobre una retractación.

Sistema de evaluación

La *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* tiene un sistema de evaluación "doble ciego" que se desarrolla a través de las siguientes etapas:

Revisión de documentos para formalizar sometimiento. Los trabajos sometidos a la revista deben venir acompañados de dos documentos que solicita la revista: un formato de conflictos de interés, debidamente cumplimentado por todos los autores, y una carta de sometimiento y compromiso, en la que se presenta el manuscrito y se reafirma la original y se previene la postulación simultánea.

Revisión editorial (antiplagio y permisos). Si los manuscritos cumplen con los documentos para formalizar su sometimiento a la revista, serán verificados a través de un *software* antiplagio para corroborar su originalidad y buen uso de textos o de contenidos protegidos por derechos de autor.

Igualmente, se pide a los autores que eviten el uso, reproducción o adaptación de figuras, imágenes o tablas que provengan de otras fuentes, sin la debida autorización; es preferible que los autores elaboren su propio material gráfico. En el caso de que sea necesario reproducir alguna figura, imagen o tabla de otra fuente, los autores deben enviar los permisos necesarios a la revista, de parte del titular de derechos de autor (persona, revista, editorial u organización). La revista no realizará ningún trámite de permisos en nombre de los autores pues esta es su responsabilidad. El no tramitar estos permisos o enviar un manuscrito con reproducción de contenidos no autorizados, será motivo de rechazo.

Finalmente, en esta fase, el manuscrito será revisado en cuanto a su estructura y de ser necesario, el editor jefe o el editor responsable del proceso, solicitará ajustes a los autores o incluso, podrá descartar su publicación por asuntos de calidad, correspondencia con el espectro temático de la revista o algún tipo de consideración ética.

Evaluación por pares. Una vez los manuscritos superen la fase de formalización de la postulación y revisión editorial, comenzarán su proceso de evaluación por pares. La revista localizará pares expertos en el tema de cada manuscrito y los invitará a hacer una lectura concienzuda para establecer sus condiciones de calidad científica. Los resultados posibles de esta intervención de los pares son:

- 1) manuscrito aprobado sin modificaciones;
- 2) manuscrito aprobado con modificaciones de forma;
- 3) manuscrito con aprobación condicionada a realizar ajustes de fondo (sujeto a verificación de las correcciones);
- 4) manuscrito rechazado.

En el caso de que se presenten conceptos contradictorios, en los que un revisor aprueba y otro rechaza, se someterá a la revisión de un tercer par o a una revisión y decisión del editor jefe o del editor responsable del proceso.

Correcciones y verificación de correcciones. La solicitud de correcciones, ajustes y aclaraciones por parte de los autores de los manuscritos es un

proceso completamente usual en la revisión por pares. Los tiempos de entrega de las correcciones serán establecidas por el editor de la revista o por la coordinación editorial y de acuerdo con la complejidad de las mismas.

En el caso de que un autor no pueda cumplir con el cronograma sugerido para hacer las correcciones, se debe informar al editor, con la respectiva explicación. Si se presenta una falla repetida en el cumplimiento de los plazos de entrega de correcciones, el manuscrito será rechazado y el autor no podrá volver a presentarlo a la revista.

Por otro lado, los autores a los que se les solicite correcciones de fondo, solo tendrán una única oportunidad de rectificar sus correcciones, en el caso de que el editor responsable o los revisores consideren que el artículo no ha solucionado completamente sus problemas. Ante una rectificación fallida de parte de los autores, el caso pasará a manos del editor jefe o del comité editorial y científico, quienes podrán dar por cerrado el proceso de un manuscrito, ante la insatisfacción en los ajustes.

Resultados. La revista emitirá un resultado oficial en dos momentos: primero, una vez se tengan consolidados los conceptos de los revisores y, segundo, una vez se reciban y se verifiquen las correcciones. En el caso del segundo resultado, este podrá ser positivo o negativo, de acuerdo con la calidad y minuciosidad de las correcciones que efectúen los autores. La decisión definitiva, entonces, se dará en este segundo resultado, luego de la verificación de los ajustes.

Tiempos. El proceso de evaluación de un manuscrito, entre su sometimiento y decisión final, tomará, en promedio, un trimestre. Algunos procesos podrán resolverse en menos tiempo, de acuerdo con los temas y la disponibilidad de los pares y otros, dilatarse un poco más.

De cualquier forma, la revista procurará ofrecer un resultado de evaluación lo más pronto posible a los autores, con el fin de que tengan certeza de su probable publicación o de que puedan disponer del manuscrito para someterlo a otra revista, en caso de que la respuesta sea negativa.

Presentación de manuscritos

Tipos de manuscritos

La revista acepta el sometimiento de los siguientes tipos de manuscritos para su proceso de publicación:

Artículos originales de investigación.

Estos artículos describen los resultados de investigaciones terminadas y siguen la siguiente estructura:

Título, resumen y palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones, declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT), agradecimientos y referencias.

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Revisiones sistemáticas. Las revisiones son artículos que abordan la literatura específica de un tema, siguiendo un protocolo, y pueden tener un enfoque cualitativo (sin metaanálisis) o con (metaanálisis). La estructura de las revisiones sistemáticas será esta:

Título, resumen y palabras clave, introducción, métodos, resultados, discusión, declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT), agradecimientos y referencias.

También, se pide a los autores que sigan las instrucciones para la elaboración y escritura de revisiones sistemáticas de PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>)

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Casos clínicos. Los casos clínicos deben buscar aportar conocimiento para la toma de decisiones en el diagnóstico, manejo de pacientes, dilemas éticos o para fortalecer las capacidades en la clínica o en el ejercicio médico profesional. Los casos seguirán la estructura sugerida para los casos o

reportes clínicos de CARE (<https://www.care-statement.org/checklist>).

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las tres mil (3000) palabras, sin incluir referencias.

Historia de la Endocrinología. Los manuscritos sobre la historia de la Endocrinología abordan o recuperan un tema específico en la evolución, a través del tiempo, de la Endocrinología. Tales artículos deben tener siempre esta estructura:

Título, resumen y palabras clave, introducción, desarrollo de contenidos (con apartados libres, de acuerdo con los propósitos del autor y del tema) y conclusiones. También debe incluir un apartado de declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT, si el manuscrito está escrito en coautoría), agradecimientos (si el autor lo prefiere) y referencias.

La extensión máxima de esos manuscritos, será de seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Página del residente. La revista tiene destinado un espacio para publicar artículos originales, revisiones o casos clínicos, escritos por residentes. La estructura de tales manuscritos debe seguir la que le corresponda, de acuerdo con su tipología textual (originales, revisiones, casos).

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas. En esta sección la revista publicará documentos para el interés de los especialistas y de la práctica clínica en Endocrinología, bajo las tipologías textuales de consensos, recomendaciones y guías. También, se publicarán artículos, notas o ensayos de reflexión sobre temas coyunturales para la Endocrinología, bajo la tipología textual de perspectivas. Estos documentos no tendrán límites de extensión, salvo los que se definan en su proceso de arbitraje por pares o según el criterio del editor responsable o el editor jefe. En cuanto a su estructura, los documentos siempre tendrán título,

resúmenes estructurados (descripción de su propósito, contenidos y contribuciones o conclusiones), palabras clave, una introducción, desarrollo de sus contenidos, un apartado de conclusiones y un apartado final de referencias.

Idiomas. La revista recibirá manuscritos escritos originalmente en español e inglés y, en caso de aprobarse, se publicarán en el idioma que corresponda. En el caso de los metadatos de los manuscritos (título, resumen y palabras clave), se presentarán en ambos idiomas. El autor debe presentar los metadatos en ambos idiomas, con la postulación inicial de su manuscrito.

Estructura de los manuscritos

La estructura de los manuscritos depende del tipo al que corresponda. Sin embargo, hay algunos aspectos comunes que se deben tener en cuenta en la preparación de todos los manuscritos:

Portadilla. Los manuscritos deben tener una portadilla que está compuesta por los siguientes elementos: título, información de los autores, resumen estructurado, palabras clave. En cuanto a la presentación de estos cuatro aspectos, hay que considerar algunas particularidades:

- a) **Título.** El título debe ser conciso y reflejar de manera adecuada, precisa, el tema del manuscrito.
- b) **Información de los autores.** Los autores deben usar su nombre bibliográfico (el nombre que usualmente emplean en sus publicaciones) y registrar su filiación institucional, la ciudad, el país y su correo electrónico. También es obligatorio que cada uno proporcione el enlace a su Orcid. En el caso de no tener Orcid, cada autor debe hacer el registro e incluir allí su filiación actual (*Employment*), sus grados académicos (*Education and qualifications*) y sus últimas publicaciones (*Works*). Todos los Orcid deben contener esta información mínima. Para el registro en el Orcid, se debe consultar aquí:

<https://orcid.org/register>

Para el caso de autores afiliados a instituciones colombianas, se sugiere que se tramite el registro de su hoja de vida en el CvLAC del Minciencias:

<https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/EnRecursoHumano/buscador.do>

Los autores que ya tienen CvLAC, deben revisar que esté actualizado, con su filiación vigente al último año.

Así mismo, en el manuscrito se debe designar claramente cuál será el autor de correspondencia, quien servirá de intermediario entre los demás autores y las comunicaciones que se tengan con la revista, a lo largo del proceso de publicación.

- c) **Resumen estructurado.** Los resúmenes deben presentarse por ítems, de manera que reflejen la estructura de los manuscritos, de acuerdo con cada tipología, y no deben superar las 250 palabras. Por ejemplo, los resúmenes de los artículos de investigación deben tener: introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones.
- d) **Palabras clave.** Todos los manuscritos, incluyendo los casos clínicos, deben tener entre 6 a 12 palabras. Las palabras clave se deben seleccionar utilizando la siguiente herramienta de los descriptores en ciencias de la salud, DeCS/MeSH:

<https://decsfinder.bvsalud.org/dmfs>

Cuerpo del texto. Los manuscritos deben seguir la estructura que se ha señalado para la tipología textual a la que corresponda (ej. Artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas y casos clínicos).

Con respecto a las figuras y tablas del manuscrito, siempre deben estar llamadas en algún apartado del texto y deben especificar su título y fuente.

Estilo de citación. La revista sigue el estilo de citación de Vancouver. Recomendamos que se consulten las instrucciones del siguiente manual,

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

sobre el estilo Vancouver, en el capítulo 5, entre las páginas 79 a 98:

<https://ediciones.uniandes.edu.co/Documents/manual.pdf>

En el caso de los manuscritos presentados en inglés, se sugiere consultar los casos y estructura de las citas en:

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Adicionalmente, se pide a los autores que verifiquen cuáles de las referencias que han usado tienen doi (*digital object identifier*) y que lo incluyan activo en cada caso. Para identificar los doi de las referencias, se debe incluir el bloque de referencias del manuscrito aquí y luego dar enviar (submit):

<https://apps.crossref.org/SimpleTextQuery>

Sometimiento

Cualquier autor que esté interesado en someter un manuscrito a la Revista Colombiana Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, debe tener en cuenta estos 4 aspectos:

1. **Política editorial.** Los autores deben conocer, antes de enviar un manuscrito a la revista, su política editorial. Allí es importante identificar las líneas temáticas de interés principal para la revista, los tipos de manuscrito que se aceptan (su estructura y condiciones), las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta y la dinámica del proceso de evaluación.

2. **Carta de sometimiento.** Los autores deben presentar una carta de sometimiento en la que presentan el manuscrito, declaran que es original y que no ha sido enviado simultáneamente a otra revista.
3. **Declaración de conflictos de interés y aval del comité de ética.** Los autores del manuscrito deben diligenciar un formato de declaración de conflictos de interés. También, si la investigación de la que se deriva el manuscrito fue sometida a un aval del comité de ética de la institución financiadora, se debe enviar ese aval como soporte de la postulación.
4. **Normas de estilo.** Los manuscritos se pueden someter a la revista sin que se siga de manera estricta el estilo de citación de la revista o algunos aspectos menores de formato. Sin embargo, si el manuscrito resulta aprobado de la evaluación por pares, los autores tendrán que hacer las revisiones necesarias para ajustarlo al estilo.
5. **Envío.** Los manuscritos deben ser enviados a través de la plataforma de la revista, en el siguiente enlace:

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/about/submissions>

Los manuscritos que no se postulen a través de la plataforma, no serán procesados. No obstante, si llega a experimentar algún inconveniente con el sometimiento, por favor, comuníquese al siguiente correo-e de la revista: revista@endocrino.org.co



Boehringer
Ingelheim

Jardiance®
(empagliflozina)



Jardiance Duo®
(empagliflozina / metformina HCl)



Trayenta®

(linagliptina) 5 mg comprimidos

Trayenta® Duo

(linagliptina/metformina HCL)



Glyxambi®
(empagliflozina/
linagliptina)



Trayenta Duo®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Trayenta®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Jardiance Duo®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Jardiance®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Glyxambi®

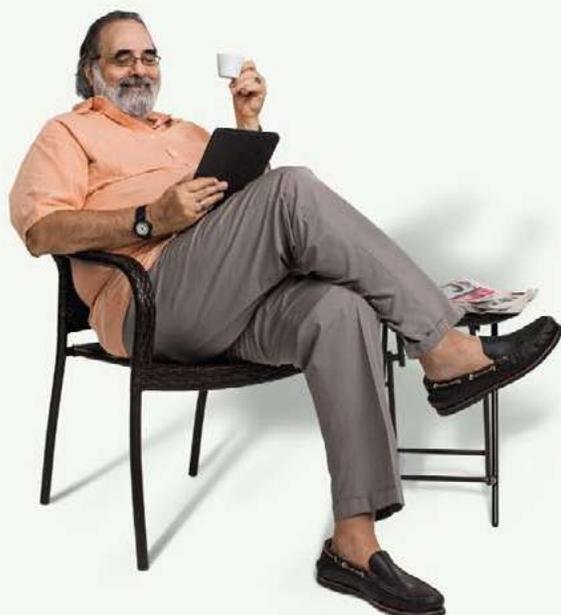


INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Material exclusivo para el cuerpo médico Colombiano. Material sujeto a derechos de propiedad intelectual. Este material podría contener conceptos u opiniones que son responsabilidad de los autores y no comprometen las opiniones del laboratorio auspiciante. Algunos materiales pueden mencionar productos, por favor tenga en cuenta que la información de seguridad de los mismos puede cambiar, consulte la información vigente en la Dirección Médica de Boehringer Ingelheim S.A., Teléfono: (+601) 319 91 00, e-mail: medfora.co@boehringer-ingelheim.com Dirección: Carrera 11 No. 84A-09 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. Código: PC-CO-102805.

LA INSULINA GLARGINA CONTINUA EVOLUCIONANDO

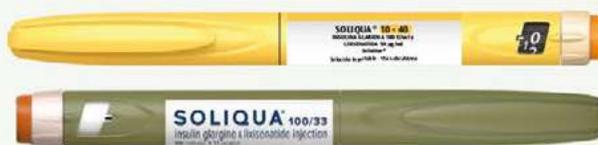
SOLLIQUA®
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



PARA PACIENTES NO CONTROLADOS CON INSULINA BASAL

ELIJA SOLLIQUA® POR SU PODER DE ALCANZAR LA META^{1,2}

- // SOLLIQUA® redujo la HbA1c en promedio 1,1% en el grupo total y 2,4% en el subgrupo de HbA1c >9% al inicio (post-hoc)^{1,2}
- // Con SOLLIQUA® 55% de los pacientes lograron la meta¹
- // Seguridad cardiovascular establecida^{3,4}



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR

AYUDANDO A SUS PACIENTES A ENCONTRAR
EL EQUILIBRIO PERFECTO^{5,6}

Toujeo®
insulina glargina 300U/mL

Ahora para pacientes con diabetes mellitus desde los **6 años** de edad⁵



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR

SANOFI

REFERENCIAS:

1. Aroda VR, et al. Efficacy and Safety of Lixilan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The Lixilan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016;39(11):1972-1980. 2. Rosenstock J, et al. Benefits of Lixilan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The Lixilan-O Randomized Trial. Diabetes Care Aug 2016. doi:10.2337/dc16-0917. 3. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais G, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28. 4. Pfeffer MA, M.O., Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N. 5. Información para Prescribir de Toujeo® (En Colombia: Acta No. 05 de 2020, segunda parte Numeral 3.4.2.3, de la comisión revisora de medicamentos del INVIMA). 6. Danne T, et al. Diabetes Care. 2020;43:1512-1519. Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa. Sanofi sólo recomienda sus productos para las indicaciones aprobadas para el producto por la Autoridad Regulatoria e incluida en la información de prescripción. Para mayor información comunicarse con el departamento médico de: En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. Tel: 621 4400 - Fax: 744 4237. MAT-CO-2102247 - 06/21.