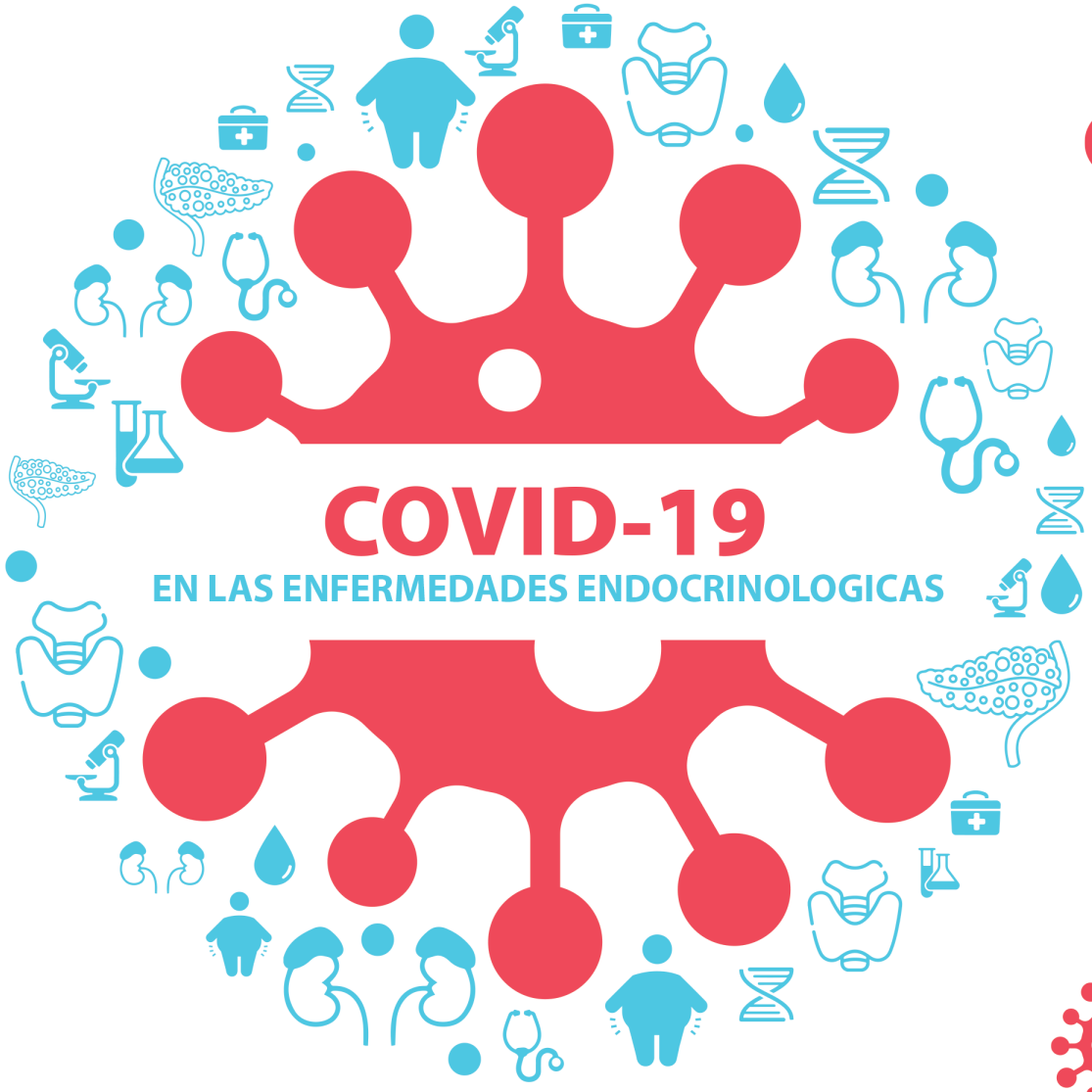
VOLUMEN 11.
NÚMERO 1.
JUNIO 2020

Revista

HORMONAS

Archivos Dominicanos de Endocrinología

SODENN
SOCIEDAD DOMINICANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974



Diabetes al día: Enfermedad por coronavirus SARS COV-2 (COVID-19) y las enfermedades endocrinólogicas más prevalentes. Posición de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN) dirigida a médicos endocrinólogos y pacientes. Pag.**3.** **Artículo internacional invitado:** Actualización en nódulos tiroideos. Pag. **18.** **Avances en lipidología:** Rol de los fibratos y de los ácidos grasos omega-3 en el manejo de la dislipidemia diabética. Pag. **32.** **Estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral:** Fragilidad ósea: la complicación ignorada de la diabetes. Pag. **42** **Obesidad y síndrome metabólico:** Implementación y beneficios de la Dieta Cetogénica en el manejo integral de la Diabetes Mellitus tipo 2: Lo que dice la evidencia científica. Pag. **58.** **Tópicos selectos en endocrinología:** Hiperparatiroidismo Primario. Pag. **68.**

En la enfermedad ateroesclerótica...

...la prevención está en nuestras manos

ARTEMAR®

Rosuvastatina Cálcica 10,20,40 mg

- Potencia y efectividad hipolipemiante.
- Alto impacto en la prevención de Eventos Cardio y Cerebrovasculares.
- Reducción relativa de riesgo:

-37% Proteina C Reactiva de alta sensibilidad

-50% niveles de C-LDL

-50% aparición de eventos cardiovasculares

- Estabilización y disminución de la Placa de Ateroma.

Bodega Farmacéutica Dominicana S R L

ÍNDICE

Editorial
• Dr. Yulino Castillo, / • Dra. Alicia Troncoso 2

Diabetes al día
Enfermedad por coronavirus SARS COV-2 (COVID-19) y las enfermedades endocrinólogicas más prevalentes.
Posición de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN) dirigida a médicos endocrinólogos y pacientes
• Dr. Yulino Castillo Núñez, / • Dra. Alicia Troncoso, / • Dra. Ruth Báez Guerrero 3-12

Artículo internacional invitado
Actualización en nódulos tiroideos
• Chen-Ku Chih Hao, / • Callau-Briceño Alejandro, / • Huete-Soto Daniela 18-31

Avances en lipidología
Rol de los fibratos y de los ácidos grasos omega-3 en el manejo de la dislipidemia diabética
• Dr. Yulino Castillo Núñez, / • Dr. Yulino Castillo-Ricart, / • Dra. Gabriela Báez Castillo. 32-41

Estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral
Fragilidad ósea: la complicación ignorada de la diabetes
• Camila Romero-Díaz, / • Daniela Duarte-Montero, / • Carlos O Mendivil. 42-56

Obesidad y síndrome metabólico
Implementación y beneficios de la Dieta Cetogénica en el manejo integral de la Diabetes Mellitus tipo 2:
Lo que dice la evidencia científica.
• Dra. Laura Wesfalia Hernández 58-66

Tópicos selectos en endocrinología
Hiperparatiroidismo Primario.
• Dra. Juana Jiménez Arias. 68-80

SODENN
SOCIEDAD DOMINICANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

REVISTA HORMONAS
Volumen 11, número 1, junio 2020

Editores:
Dra. Alicia Troncoso
Dr. Yulino Castillo

Miembros de la directiva 2019/2021
Presidente: Dra. Alicia Troncoso
Vice-presidente: Dra. Jaqueline Urbáez
Secretaria: Dra. Janet Vélez
Tesorera: Dra. Ruth Báez
Vocales:
Dra. Elizabeth Matos
Dra. Juana Jiménez
Dra. Rossy Loghmany
Delegada D.N.: Dra. Jenny Disla
Delegada Región Este: Dra. Luz Castro
Delegada Región Sur: Dra. Sandra Reyes
Delegada Región Norte: Dra. Rossy Belliard
Subdelegado D.N.: Dr. Christian de los Santos
Subdelegado Región Este: Dr. Héctor Patricio Ceballos
Subdelegado Región Norte: Dr. Alberto Robledo
Subdelegada Región Sur: Dra. Sherezade Hasbun

www.sodenn.com

Diseño Grupo LFY srl.
Impresión en Amigo del Hogar.

La revista Hormonas (Archivos Dominicanos de endocrinología) tiene el registro 5698 del Ministerio de Interior y Policia República Dominicana.

Editorial

Estamos orgullosos de continuar con la publicación de la Revista HORMONAS, órgano científico de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN).

Este número incluye la posición de la SODENN, dirigida a médicos endocrinólogos y pacientes, sobre la enfermedad por coronavirus SARS CoV-2 (COVID-19) y las enfermedades endocrinológicas más prevalentes. Los doctores Castillo, Troncoso y Báez plantean un enfoque práctico sobre la forma de transmisión del virus, síntomas de la infección y guías de práctica clínica en caso de que la COVID-19 afecte individuos con diabetes mellitus, deficiencia de vitamina D, obesidad, desnutrición y enfermedades tiroideas, entre otras patologías endocrinológicas. Se incluyen también recomendaciones para el paciente con la infección en lo concerniente al aislamiento domiciliario.

Contamos con dos excelentes artículos internacionales invitados, escritos por el Dr. Chih Hao Chen Ku, de Costa Rica, quien nos oferta una actualización en nódulos tiroideos, y por el Dr. Carlos Olimpo Mendivil, de Colombia, quien analiza el tema de fragilidad ósea, planteándola como una complicación ignorada de la diabetes mellitus. El Dr. Chen puntualizó sobre los factores de riesgo para padecer de cáncer de tiroides y las diferencias que existen entre las recomendaciones de la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) y el Colegio Americano de Radiología (ACR) en categorizar los nódulos tiroideos y sus indicaciones sobre cuando realizar la punción biopsia con la aguja fina. El Dr. Mendivil nos ofrece una detallada revisión sobre los mecanismos fisiopatológicos de las fragilidad ósea y riesgo de fracturas en pacientes con diabetes mellitus y el impacto de los medicamentos antidiabéticos sobre la masa ósea.

El Dr. Yulino Castillo y colaboradores realizaron una actualizada revisión sobre el rol de los fibratos y los ácidos omega-3 en el manejo de la dislipidemia y su impacto sobre desenlaces cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se puntualizó sobre las metas lipídicas a perseguir en estos pacientes, haciendo recomendaciones que de seguro impactarán de manera adecuada nuestra práctica clínica sobre el manejo de la dislipidemia diabética. En la sección de obesidad, la Dra. Laura Hernández explicó en qué consiste la dieta cetogénica y cúales son las ventajas y desventajas de este régimen alimenticio en los individuos con sobrepeso u obesidad.

La Dra. Juana Jiménez hizo una revisión minuciosa sobre el hiperparatiroidismo primario, haciendo énfasis particular en su evaluación, diagnóstico diferencial e indicaciones para la cirugía del hiperparatiroidismo primario asintomático.

Esperamos que disfruten la lectura y el análisis de este volumen de la Revista HORMONAS. Exhortamos a los compañeros endocrinólogos dominicanos a que envíen a nuestro comité editorial artículos originales y casos clínicos interesantes, a fin de que nuestro grupo académico participe de manera entusiasta en el fortalecimiento de nuestra revista, aportando a las ciencias del metabolismo, la nutrición y la endocrinología de nuestro país, con miras a su futura internacionalización.

Fraternalmente,
Dr. Yulino Castillo
Dra. Alicia Troncoso
Editores, Revista HORMONAS (Archivos Dominicanos de Endocrinología)

Enfermedad por coronavirus SARS COV-2 (COVID-19) y las enfermedades endocrinólogicas más prevalentes.

Posición de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN) dirigida a médicos endocrinólogos y pacientes

Dr. Yulino Castillo Núñez
Jefe, Departamento de Endocrinología y coordinador de la Residencia Nacional de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Salvador B. Gautier.
Pasado Presidente, SODENN.
y.castillo@claro.net.do

Dra. Alicia Troncoso Leroux
Profesora de Endocrinología de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, UNPHU
Médico ayudante y profesora, Departamento de Endocrinología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier.
Presidente, Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN).

Dra. Ruth Báez Guerrero
Médico endocrinóloga y nutrióloga clínica.
Pasada Presidente, SODENN.

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dra. Alicia Troncoso Leroux / Dra. Ruth Báez Guerrero

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido declarada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta enfermedad requiere que los endocrinólogos de la República Dominicana brindemos la información y la atención más adecuadas a nuestros pacientes afectados por enfermedades endocrinólogicas y estemos bien documentados sobre esta condición. Así mismo, debemos estar en estrecha colaboración con los médicos que se encuentren en la primera línea de atención de los pacientes con COVID-19, como infectólogos, neumólogos, emergenciólogos, intensivistas y especialistas en medicina interna. Es nuestro objetivo preservar el estado de salud y prevenir los desenlaces adversos relacionados con la COVID-19 que se pudiesen presentar en pacientes afectados

por las endocrinopatías más prevalentes. Las personas con diabetes se encuentran dentro de la categoría de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad severa si se contagian con el SARS COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), pero otras enfermedades endocrinológicas como la obesidad, la deficiencia de vitamina D, la malnutrición y la insuficiencia suprarrenal también pueden impactar de manera adversa el desenlace de la COVID-19.

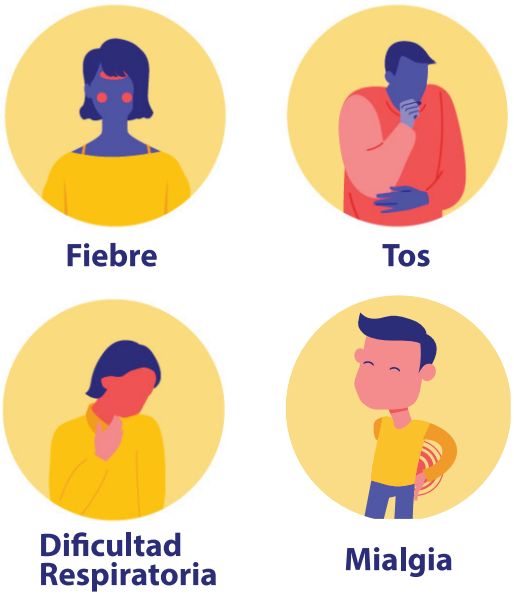
Los endocrinólogos, al igual que otros especialistas médicos y el personal de la salud en sentido general, que están asistiendo pacientes potencialmente contagiados o con infección confirmada por el SARS COV-2, necesitan conocer cómo protegerse de esta enfermedad viral, la cual ha demostrado tener una alta capacidad de diseminación y puede ser severa o incluso letal. Se hace impostergable que las autoridades del Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana suministren sin dilación y de manera oportuna y constante los equipos de protección adecuada para el personal de salud que está enfrentando la pandemia en nuestros centros hospitalarios. Así mismo, a aquellos médicos y otros miembros del equipo de salud que hayan estado expuestos al contagio del coronavirus, se les debe realizar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del SARS COV-2 de la manera más rápida y oportuna. En los países más afectados hasta el momento por la pandemia, se ha informado un número no desdeñable de miembros del personal de la salud que asiste a pacientes con la COVID-19 que ha sido infectado. Ello obviamente afecta el sistema de salud y la atención de los pacientes con esta condición, al reducirse el número de personal capacitado para enfrentar la epidemia.

Forma del transmisión del SARS CoV-2

El SARS COV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) parece haberse transmitido de animales infectados a seres humanos y actualmente ya es evidente su transmisión de persona a persona. Los individuos asintomáticos ya contagiados con el virus actúan como importantes transmisores de la COVID-19. Si estas personas salen a las calles sin respetar el distanciamiento físico y sin las medidas adecuadas de protección, como mascarillas faciales, se constituyen en los principales vectores de la COVID-19. Es fundamental quedarse en la casa o salir de ella solo cuando sea absolutamente imprescindible, a fin de frenar la curva epidemiológica de propagación del virus. Esta enfermedad se disemina como cualquier otra infección respiratoria, a través de gotitas contaminadas presentes en el aire provenientes de personas infectadas cuando hablan, tosen o estornudan. El virus puede sobrevivir en el ambiente y en diferentes materiales por un periodo que varía de horas a días, por lo que el contacto con superficies expuestas es una fuente potencial de contagio. La boca, la nariz y la mucosa ocular parecen ser las principales vías de transmisión del virus, por lo que como medida de prevención para el púbico general debe evitarse el tocarse la cara y mantener una estricta y frecuente higiene de las manos, lavándolas frecuentemente con agua y jabón por al menos 20-30 segundos. El uso de mascarillas es obligatorio en lugares públicos y áreas de trabajo, cumpliendo con las recomendaciones del Ministerio de Salud de la República Dominicana.

Síntomas de la infección por SARS COV-2 (COVID-19)

Los síntomas de la COVID-19 son relativamente no específicos y son similares a los de otras infecciones virales communes que afectan el sistema respiratorio, e incluyen:



Otros síntomas que han sido descritos son la disgeusia o alteración del sentido del gusto, anosmia o hiposmia (ausencia o disminución de la percepción de los olores), odinofagia (dolor a la deglución), dolor de garganta, cefalea, nauseas, vómitos y diarrea. La COVID-19 se puede presentar de forma prácticamente asintomática, leve con síntomas y signos inespecíficos, o como una enfermedad respiratoria aguda marcada, con neumonía severa, fallo respiratorio y choque séptico. En los casos más severos puede ocurrir una reacción exagerada del sistema inmune, con una "tormenta de citokinas" (IL-1, IL-6, TNF-α) que conduce a una agresión autoimmune de los pulmones en el contexto de un síndrome de distrés respiratorio agudo. Recientemente se ha demostrado que el virus ataca a la cadena 1-beta de la hemoglobina y captura la porfirina para inhibir el metabolismo del hierro. Este ataque hace que haya mucho menos hemoglobina para transportar oxígeno y dióxido de carbono. Así, ocurre disminución marcada del aporte de oxígeno a los tejidos, y las células pulmonares, sometidas a este estado de hipoxia generalizada y de extremadamente intensa inflamación, pierden la habilidad de intercambiar dióxido de carbono y oxígeno frecuentemente, lo que eventualmente resulta en las imagenes con apariencia de vidrio esmerilado encontradas en la radiografía y TAC de tórax. En los casos más severos de COVID-19, ocurre trombosis, coagulación intravascular diseminada y fallo orgánico multisistémico. En el momento de la redacción de este documento, la tasa de mortalidad de la COVID-19 en República Dominicana es de alrededor de un 4.3%, una de las más altas del continente americano. Se presume que la prevalencia de casos asintomáticos o no diagnósticados por la no realización de pruebas a gran escala es más alta que la informada, llevando a una sobreestimación de la prevalencia de la mortalidad.

COVID-19 y diabetes mellitus

Para los pacientes con diabetes mellitus, mientras el riesgo de contraer una enfermedad viral no es mayor que para aquellos sin diabetes, la severidad de la enfermedad por infecciones virales es notablemente mayor. Los adultos mayores de 60 años de edad y aquellos con enfermedades crónicas importantes como enfermedad cardiaca, enfermedad pulmonar y diabetes se sitúan en el grupo de más alto riesgo para desarrollar complicaciones a partir de la infección por el SARS COV-2. Esto hace que los endocrinólogos y médicos de otras especialidades que asisten a pacientes diabéticos afectados por la COVID-19 estemos más vigilantes en la evaluación, el curso y la evolución que siguen estos pacientes. La hiperglucemia crónica afecta en forma negativa la función del sistema inmune, con disfunción de neutrófilos, disminución de la respuesta de linfocitos T, disminución del estatus antioxidante, alteración de la inmunidad humoral e inhibición del sistema del complemento. En tal sentido, la sobreinfección bacteriana en un paciente con COVID-19 no puede ser soslayada. Así mismo, la hiperglucemia crónica aumenta el riesgo de morbilidad y de mortalidad debidas a cualquier infección y está asociada con complicaciones macro y microvasculares. Este es también el caso para la COVID-19. La hiperglucemia aguda produce regulación al alza *(upregulation)* de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) sobre las células, lo que podría facilitar la entrada viral a las mismas, ya que la ECA2 es el receptor celular para el SARS CoV-2. Por otro lado, la hipeglucemia crónica produce regulación a la baja *(downregulation)* de la expresión de la ECA2 sobre las células, por los que estas se hacen vulnerables al efecto inflamatorio y dañino del virus, en el entendido de que la ECA2 convierte a la angiotensina II en angiotensina (1-7) y el sistema ECA2/angiotensina (1-7) juega un importante rol anti-inflamatorio y antioxidante, protegiendo a los pulmones contra el síndrome de distrés respiratorio agudo. Además, el deterioro del control glucémico está asociado con alteración en la función ventilatoria. Nunca como hoy un control glucémico óptimo fue tan necesario en personas con diabetes mellitus. Así, un consenso de expertos internacionales recientemente publicado, estableció las siguientes metas de control metabólico en pacientes diabéticos con la COVID-19:

1) Pacientes ambulatorios:
    a) Glucemia en plasma de 72-144 mg/dl (puede ser ajustada a 90 mg/dl en pacientes frágiles).
    b) Hemoglobina A1c menor de 7% (esto podría no

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dra. Alicia Troncoso Leroux / Dra. Ruth Báez Guerrero

ser posible al momento, pero si están disponibles mediciones previas, permiten diferenciar la descompensación crónica de la aguda).

c) Metas de monitoreo contínuo de glucosa o de monitoreo de glucosa "flash":

- Tiempo en rango mayor del 70% (mayor de 50% en personas frágiles o viejas).
- Hipoglucemia menor de 4% (menor de 1% en personas frágiles o viejas).

2) Pacientes hospitalizados o en unidad de cuidados intensivos (UCI):

a) Glucemia en plasma de 72-180 mg/dl.

Otros autores han planteado las siguientes consideraciones de manejo de la COVID-19 para personas con diabetes:

1) Control glucémico:

a) Infección asintomática:

- Cuidado en la casa o en el hospital.
- Continuar la terapia antidiabética usual en el paciente.

b) Enfermedad no severa sintomática:

- Cuidado en el hospital.
- Continuar la terapia usual con precaución.
- Considerar suspender el inhibidor del co-transportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2i) que esté utilizando el paciente (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina), ya que este podría aumentar el riesgo de deshidratación o de cetoacidosis diabética euglucémica en particular en el contexto de pobre ingesta de alimentos o de ayuno prolongado.
- Utilizar o no insulina dependiendo del grado de control glucémico.

c) Enfermedad severa:

- Cuidado en una UCI.
- Uso de esquema de múltiples dosis de insulina.
- Uso de insulina intravenosa en bomba de infusión si el paciente está críticamente enfermo

2) Control de comorbilidad:

a) Uso juicioso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor AT1 de la angiotensina II (BRA), estatinas y aspirina.

b) Prevenir infecciones bacterianas secundarias.

c) Terapias específicas? (anti-virales, inmunomoduladores)

Vale la pena señalar que los IECA, BRA, estatinas, pioglitazona, SGLT-2i, liraglutide e insulina producen upregulation de la expresión de la ECA2, lo que podría facilitar la entrada del SARS CoV-2 a los neumocitos, lo que podría resultar en enfermedad más severa y fatal. Sin embargo, si bien existe este riesgo teórico de un pobre desenlace, no hay datos sobre la expresión pulmonar de la ECA2 inducida por estos medicamentos en seres humanos ni datos clínicos que apoyen un mal desenlace. Además, hay evidencia de que los agonistas del receptor del GLP-1, los SGLT-2i, las estatinas, la pioglitazona, los IECA y los BRA, reducen el estrés inflamatorio y preservan el sistema cardiovascular y renal. Las personas con enfermedad cardiovascular y renal tienen un peor pronóstico de la COVID-19. Parece mandatorio preservar la integridad del riñón y del sistema cardiovascular en personas que podrían ser afectadas por el SARS CoV-2. Así las cosas, no parece justificado suspender estos medicamentos durante esta pandemia.

Algunos autores consideran que las estatinas, si bien como se mencionó aumentan la expresión de la ECA2, no deberían ser descontinuadas en el contexto de la COVID-19 debido a sus beneficios a largo plazo, de que inhiben la vía pro-inflamatoria mediada por el factor de transcripción nuclear kB (NF-kB) y de que su descontinuación podría producir un aumento de rebote en la IL-6 y la IL-1β. Además, dada la estrecha asociación entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular, se recomienda el control de las concentraciones de lípidos séricos en los pacientes con la COVID-19. Nosotros recomendamos la continuación de la terapia con una estati-

na en pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes. También recomendamos el inicio de una estatina en pacientes con la COVID-19 que presentan daño cardiaco agudo, como en el contexto de un síndrome coronario agudo. Sin embargo, el inicio de novo de la terapia con una estatina para el manejo de un episodio de la COVID-19 debería ser hecho solo en el contexto de un estudio clínico, no rutinariamente, hasta tanto se disponga de un mayor nivel de evidencia que justifique su uso en ese sentido. Recordar que aunque son usualmente bien toleradas, las estatinas pueden causar miopatía en algunos casos y que algunos pacientes con la COVID-19 pueden presentar mialgia, aumento de la CPK, rabdomiólisis y daño renal agudo. Muchas de las estatinas son sustrato de la enzima citocromo P450 3A4 y de las glicoproteínas P, por lo que hay que tener en cuenta la interacción potencialmente adversa de estas con medicamentos antivirales como el lopinavir y el ritonavir, entre otros, que podrían ser usados para la COVID-19.

Recomendaciones sobre la COVID-19 para personas con diabetes mellitus

La Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN) ha establecido las siguientes recomendaciones sobre la COVID-19 para personas con diabetes mellitus, disponibles en su sitio web:

1) Personas sin síntomas de la COVID-19:

   a) Continúe tomando sus medicamentos recetados y disponga de una cantidad para al menos 14 días por si necesita de aislamiento o cuarentena.

   b) Lávese las manos con agua y jabón regularmente, especialmente al entrar a la casa, antes de comer o beber y después de usar el baño, sonarse la nariz, toser o estornudar. Si no hay agua o jabón disponibles, use un desinfectante a base de alcohol con al menos 60% de alcohol.

   c) Cúbrase la naríz y boca al toser o estornudar con un pañuelo desechable o un codo flexionado, luego tire el pañuelo a la basura.

   d) Evite tocarse los ojos, la boca y la nariz cuando sea posible.

   e) No comparta alimentos, vasos, toallas, pañuelos, etc.

   f) Limpie y desinfecte cualquier objeto o superficie que se toque con frecuencia.

   g) Trate de evitar el contacto con cualquier persona con síntomas de enfermedad respiratoria, como tos o fiebre.

   h) La actividad física en su domicilio es fundamental, al menos 3 horas por semana.

   i) Siga las indicaciones de los profesionales sanitarios en cuanto a la necesidad de permanecer en su domicilio.

2) Personas con síntomas de la COVID-19:

   a) Si usted tiene fiebre, tos, dificultad para respirar o pitos y cree haber estado expuesto a la COVID-19, debe llamar a la línea de información COVID-19 del Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana, marcando *462 (*GOB), una línea telefónica permanente de 24 horas.

   b) Si no consigue contactarse con los teléfonos habilitados, debe desplazarse a un centro de salud si tiene dificultad respiratoria o sibilancias (pitos), vómitos repetidos (ya que se puede deshidratar) o glucosa alta (mayor de 250 mg/dl) por más de 24 horas. En caso de diabetes mellitus tipo 1, si desarrolla síntomas que podrían indicar cetoacidosis diabética (glucosa alta junto con nauseas, vómitos y dolor abdominal) o cetonuria debe buscar asistencia médica.

3) Si permanece en casa con tratamiento sintomático para la COVID-19:

   a) Tome sus medicamentos para la diabetes como de costumbre, salvo que esté tomando un glucosúrico o gliflozina (dapagliflozina, canagliflozina) que debería suspenderse mientras se mantenga el cuadro infeccioso agudo.

   b) El tratamiento con insulina nunca debe suspenderse, pero al igual que si se está tomando una sulfonilurea, si reduce la ingesta de alimentos por falta de apetito, puede ser necesaria la reducción de la dosis de estos medicamentos para evitar la hipoglucemia.

   c) Si su tratamiento incluye autocontroles de glucemia capilar, analice la glucosa en sangre al menos antes del desayuno, comida y cena y al acostarse.

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dra. Alicia Troncoso Leroux / Dra. Ruth Báez Guerrero

4) Recomendaciones generales ante la pandemia de la COVID-19:

   a) Mantener el mejor control metabólico posible para estar preparado ante un posible episodio infeccioso:

      - Glucosa en ayunas: 80-130 mg/dl.
      - Glucosa 2 horas después de las comidas: menor de 180 mg/dl.
      - Hemoglobina A1c menor de 7%.
      - Recordar que un mal control de la diabetes hace al paciente más vulnerable al contagio.

   b) Beber suficiente agua ya que cualquier infección aumentará los niveles de glucosa en sangre y la necesidad de líquidos.

   c) Resolver correctamente y a tiempo cualquier episodio de hiperglucemia o de hipoglucemia. Para esta última, tener disponible jugos, miel, mermelada, azúcar de mesa o caramelos para corregirla.

   d) Abastecerse de sus medicamentos orales, insulina, tiras para medir glucosa, pilas para el medidor de glucosa, lancetas, jeringa y alcohol para al menos dos meses en caso de permanecer en cuarentena o aislamiento. Si padece de diabetes tipo 1 se le recomienda tener tiras para medir cuerpos cetónicos.

   e) En caso de presentar síntomas, aumenta el monitoreo o frecuencia de medición de la glucosa.

   f) Asegurarse de tener a mano todos los datos de contacto relevantes en caso de que los necesiten (clínica, medico tratante, número de su seguro medico y teléfonos de familiares, amigos o vecinos), en especial si se vive solo.

Es importante comentar que prácticamente todas las sociedades científicas internacionales coinciden en señalar que las citas de rutina "en persona" no están recomendadas para personas con diabetes ante la pandemia de la COVID-19, ya que estos pacientes deben evitar las aglomeraciones y las salas de espera. Por lo tanto, se recomiendan la llamadas telefónicas, video llamadas, correos electrónicos u otros formatos de tele-consulta o de telemedicina, como vía para que los pacientes puedan consultar con su médico endocrinólogo, a fin de garantizar un óptimo control de su enfermedad.

COVID-19 y obesidad

Los casos de la COVID-19 en pacientes con obesidad severa pueden evolucionar a alveolitis destructiva con fallo respiratorio y muerte. La obesidad severa está asociada con el síndrome de apnea del sueño y disfunción del surfactante, lo cual puede contribuir a un peor desenlace en el caso de la COVID-19. Hay una alta prevalencia de obesidad en pacientes con la COVID-19 requiriendo ventilación mecánica invasiva. La diabetes tipo 2 y la obesidad coexisten con frecuencia. Más del 80 al 90% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se encuentran en sobrepeso o son francamente obesos. Así mismo, la obesidad y la diabetes tipo 2 son frecuentes en personas mayores de 65 años de edad. Esto hace que los pacientes obesos tengan un mayor riesgo de desenlaces adversos en caso de presentar infección por el SARS CoV-2. Se ha planteado que el tejido adiposo en sujetos con obesidad puede actuar como un reservorio para una diseminación del SARS CoV-2 más extensa, con activación inmune y amplificación de citokinas, lo cual sería altamente adverso en el contexto de la "tormenta de citokinas" que caracteriza a los casos severos de la COVID-19.

Deficiencia de vitamina D y la COVID-19

Se ha planteado que la suplementación de vitamina D podría reducir el riesgo de infecciones del tracto respiratorio a través de varios mecanismos:

1) Inducción de catelicidinas y defensinas, que pueden disminuir la tasa de replicación viral.

2) Reducción de las concentraciones de citokinas pro-inflamatorias que producen la inflamación que lesiona a los pulmones llevando a neumonía.

3) Aumento en las concentraciones de citokinas anti-inflamatorias.

La evidencia que sustenta el rol de la vitamina D en reducir el riesgo desarrollar la COVID-19 incluye que el brote ocurrió en invierno, una estación en la que se encuentran las más bajas concentraciones de la 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D]; que el número de casos en el hemisferio sur cerca del final del verano es bajo; que la deficiencia de vitamina D contribuye con el síndrome de distrés respiratorio agudo; y que las tasas de casos y de letalidad aumentan con la edad y con la coexistencia de comorbilidades o enfermedades crónicas, ambas asociadas con una menor concentración de 25(OH)D. Para reducir el riesgo de infección y de su severidad, se recomienda que las personas a riesgo de la COVID-19 ingieran 10,000 IU por día de vitamina D3 por unas pocas semanas para aumentar rápidamente las concentraciones de 25(OH)D, seguido por 5,000 IU por día. El objetivo es aumentar el nivel de la 25(OH)D por encima de 40-60 ng/ml. Para el tratamiento de personas que se han infectado con el SARS CoV-2, podrían ser útiles dosis mayores de vitamina D3. Estudios aleatorios y poblacionales a gran escala deberían ser conducidos para validar estas recomendaciones. Sin embargo, debido a la ausencia de un tratamiento específico para la COVID-19 y la urgencia en actuar, dada la buena tolerancia y seguridad del uso de la vitamina D3 a las dosis señaladas e incluso a dosis más altas, este enfoque cumple con el principio de "primero no hacer daño" que rige la práctica médica.

Medidas para evitar la desnutrición en pacientes con la COVID-19

La COVID-19 está asociada con un alto riesgo de desarrollar malnutrición, lo cual es debido a:

1) Aumento de los requerimientos nutricionales.
2) Presencia de un estado inflamatorio agudo severo.
3) Presencia frecuente de hiporexia, lo que conduce a un balance nutricional negativo.
4) Alteración del sentido del gusto, odinofagia, nauseas, vómitos y diarrea en algunos pacientes.

Los requerimientos nutricionales estimados son 25-30 kcal por kg de peso y 1.5 gramos de proteína por kg de peso por día. En los pacientes hospitalizados se recomienda una dieta densa en nutrientes, incluyendo suplementos altos en proteína, que contengan al menos 18 gramos de proteínas, a ser ingeridos 2-3 veces al día. Si no se reúnen los requerimientos nutricionales, puede ser requerida la alimentación enteral complementaria o completa. Si la tolerancia gastrointestinal de la nutrición enteral es inadecuada, se debe colocar al paciente en nutrición parenteral. El desenlace del paciente con la COVID-19 se espera que mejore con el soporte nutricional.

COVID-19 e insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarenal o adrenal es el síndrome clínico y bioquímico que resulta de la deficiencia de cortisol en la circulación sanguínea. Requiere del tratamiento de reemplazo con glucocorticoides a dosis que mimeticen las concentraciones plasmáticas fisiológicas de cortisol. En la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) se requiere además del reemplazo con fludrocortisona, un mineralocorticoide. Mientras se mantenga el brote de la COVID-19 actual, el paciente con insuficiencia adrenal debe tener una reserva adecuada de su medicación glucocorticoide y mineralocorticoide, por si necesita de aislamiento o cuarentena.

No hay evidencia al momento actual de que los pacientes con insuficiencia adrenal estén a riesgo aumentado de contraer la COVID-19. Sin embargo, se sabe que los pacientes con enfermedad de Addison tienen un ligero aumento en el riesgo de contraer infecciones, lo que puede se explicado en parte porque esta enfermedad está asociada con una alteración en la inmunidad innata, con un defecto en la función de los neutrófilos y de las células NK.

En pacientes con insuficiencia adrenal que contraen la COVID-19 se debe aumentar en primera instancia la dosis del glucocorticoide que estén ingiriendo por lo menos al do-

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dra. Alicia Troncoso Leroux / Dra. Ruth Báez Guerrero

ble, tan pronto aparezcan síntomas menores de la enfermedad, a fin de evitar una crisis adrenal. Si el paciente presenta vómitos se le debe inyectar 100 mg de hidrocortisona por vía intramuscular o intravenosa y proceder a su traslado a un centro hospitalario. Al momento actual, no hay informes sobre desenlaces de la COVID-19 en pacientes con insuficiencia adrenal.

Hipertiroidismo por enfermedad de Graves

- No hay evidencia de que las personas que tienen enfermedad tiroidea autoinmune tengan un incremento en el riesgo de desarrollar la COVID-19.

- Es fundamental que el paciente tome los medicamentos como se lo ha prescrito su medico endocrinólogo. Si su condición no ha sido tratada apropiadamente, el paciente puede estar en riesgo de la infección viral o de sus complicaciones.

- Los medicamentos antitiroideos usados para tratar la enfermedad de Graves (metimazol, propiltiouracilo), en raras ocaciones pueden causar los síntomas que imitan a la COVID-19, como fiebre, dolor de garganta y dolor muscular, por disminución marcada en el conteo de los glóbulos blancos, en particular de los neutrófilos. Si el paciente experimenta éstos síntomas, debe comunicarse con su médico endocrinólogo.

Hipotiroidismo

- Es fundamentalque el paciente tome los medicamentos como se le han prescrito. Si su condición no ha sido tratada apropiadamente, el paciente puede estar en riesgo de infección viral o de sus complicaciones.

Tiroiditis de Hashimoto

- No hay evidencia de que la enfermedad tiroidea autoinmune aumente el riesgo de contraer la infección por el SARS CoV-2. Si un paciente tiene tiroiditis autoinmune o de Hashimoto no significa que su sistema inmunológico está afectado de una manera que lo predisponga a presentar infecciones virales. La parte del sistema inmunológico responsable de la condición tiroidea autoinmune está separada del sistema inmunológico que ataca las infecciones virales, como la infección por el SARS CoV-2. Los pacientes que presentan un sistema inmunológico "débil" (inmunocomprometidos) son aquellos que tienen enfermedades como leucemia y SIDA, o que toman medicamentos inmuno-moduladores como algunos utilizados para la artritis reumatoide, esclerosis multiple, quimioterapia o para los pacientes con órganos transplantados.

Cáncer de tiroides

- La mayoría de los individuos con cáncer de tiroides no son suceptibles de padecer la COVID-19. Sin embargo, los individuos con metástasis a pulmón por carcinoma papilar, folicular o medular de la tiroides, pueden tener riesgo a la infección por SARS CoV-2.

Oftalmopatía (orbitopatía) de Graves

- La oftalmopatía de Graves es frecuentemente tratada con altas dosis de glucocorticoides y causa inmunosupresión en el paciente, aumentando el riesgo de la infección por el virus y sus complicaciones. Si el paciente está en este tipo de tratamiento debe llamar a su endocrinólogo para evaluar el cambio de dosis de los glucocorticoides durante la pandemia de la COVID-19.

- Algunos pacientes reciben dosis masivas de glucocorticoids por infusion y pueden tener a veces síntomas que remedan la COVID-19, como sensación de calor, taquicardia, disnea y dolores musculares. Si el paciente presenta algunos de estos síntomas debe llamar a su endocrinólgo de inmediato.

Recomendaciones para el paciente con la COVID-19 en aislamiento domiciliario

Las siguientes son las recomendaciones íntegras del ministerio de Sanidad de España para pacientes afectados por la COVID-19 en aislamiento domiciliario:

1) El paciente deberá permanecer preferiblemente en una estancia o habitación de uso individual o, en caso de que esto no sea posible, en un lugar en el que se pueda garantizar una distancia mínima de 2 metros con el resto de los convivientes. La puerta de la habitación deberá permanecer cerrada hasta la finalización del aislamiento. En caso de que sea imprescindible que el paciente haga uso de las zonas comunes del domicilio, deberá utilizar mascarilla quirúrgica y realizar higiene de manos al salir de la habitación y antes de entrar en ella.

2) La estancia o habitación deberá tener una ventilación adecuada directa a la calle. No deben existir corrientes forzadas de aire provenientes de sistemas de calor o refrigeración. Las zonas comunes también deberán mantenerse bien ventiladas.

3) Si es posible, se dispondrá de un baño para uso exclusivo del paciente, o en su defecto, deberá ser limpiado con lejía doméstica tras cada uso que haga el paciente.

4) Se recomienda disponer de un sistema de comunicación por vía telefónica o mediante intercomunicador (como los utilizados para la vigilancia de los bebés) para comunicarse con los familiares, sin necesidad de salir de la habitación.

5) En el interior de la estancia o habitación deberá colocarse un cubo de basura, con tapa de apertura de pedal, y en su interior una bolsa de plástico con cierre para depositar los residuos.

6) Se recomienda disponer utensilios de aseo de uso individual y de productos para la higiene de manos como jabón o solución hidroalcohólica.

7) La ropa personal, ropa de cama, toallas, etc. deberán ser de uso exclusivo del paciente y cambiarse frecuentemente.

8) La persona enferma deberá seguir en todo momento las medidas de higiene respiratoria: cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar con el codo flexionado o pañuelos desechables que se depositarán en el cubo de basura dispuesto dentro de la habitación tras su uso.

9) El paciente deberá lavarse las manos con frecuencia con agua y jabón. También podrá utilizar soluciones hidroalcohólicas si están disponibles.

10) La persona enferma no deberá recibir visitas durante el periodo de aislamiento.

11) Se recomienda disponer de un registro de entrada y salida diario de personas que accedan a la habitación.

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dra. Alicia Troncoso Leroux / Dra. Ruth Báez Guerrero

Referencias bibliográficas

1. *Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. Endocrine 2020;68:2-5*
2. *Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. Our response to COVID-19 as endocrinologists and diabetologists. J Clin Endocrinol Metab 2020;105:1-3*
3. *Moreno-Pérez O, Reyes-García R, Tejera C, Bellido V, Escalada J, Jodar E, Gargallo M, López de la Torre M. Qué necesita saber del COVID-19 si es una persona con diabetes?. Recomendaciones coronavirus (COVID-19) y personas con diabetes. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/924/260320_043138_4685530592.pdf*
4. *Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv 2020;Epub ahead of print*
5. *Myriam Vidal. Medscape en español. Disponible en: https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905173_3*
6. *Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Amiel S, Holt RI, Skyler JS, DeVries JH, Renard E, Eckel RH, Zimmet P, Alberti KG, Vidal J, Geloneze B, Chan JC, Ji L, Ludwig B. Practical recommendatios for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;Epub ahead of print*
7. *Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic?. Diabetes Res Clin Pract 2020;Epub ahead of print*
8. *Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathuanga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia 2020;Epub ahead of print*
9. *Dashti-Khavidaki S, Khalili H. Considerations for statin therapy in patients with COVID-19. Pharmacotherapy 2020;Epub ahead of print*
10. *Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddeis S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2020;Epub ahead of print*
11. *Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19. Obesity (Silver Spring) 2020;Epub ahead of print*
12. *Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. Nutrients 2020;12(4). pii:E988*
13. *AACE Position Statement: Coronavirus (COVID-19) and People with Thyroid Disease. Disponible en: https://www.aace.com/recent-news-and-updates/aace-position-statement-coronavirus-covid-19-and-people-thyroid-disease*
14. *Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Documento técnico: Manejo domiciliario del COVID-19. Versión del 17 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_domiciliario_de_COVID-19.pdf*

#MÁS QUE GLUCOSA

DIABETES

HAY ÓRGANOS QUE SUFREN Y

NO SE VEN

CUIDEMOS JUNTOS

A SUS PACIENTES

disfruto mi salud

Ingrese a AZMED para más información.

Realizado por AstraZeneca CAMCAR Costa Rica S.A. Centro Corporativo Plaza Roble, Edificio Los Balcones, 2do piso. Escazú, San José, Costa Rica. Teléfono (506) 2201-3400. Apdo. 993-1220 Escazú. www.astrazeneca.com para AstraZeneca CAMCAR S.A.
Para reportar un evento adverso envíe un mail a **CAMCAR.PatientSafety@astrazeneca.com**
CC-3000 / Junio 2022

AstraZeneca

Recomendaciones sobre el coronavirus **COVID-19** para personas con **DIABETES**

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición,
SODENN

DIABETES y el coronavirus

Personas sin síntomas

1 **Continúe tomando sus medicamentos** recetados y disponga de una cantidad al menos para 14 días por si necesita aislamiento o cuarentena

2 **Lávese las manos con agua y jabón regularmente**, especialmente al entrar en casa, antes de comer o beber y después de usar el baño, sonarse la nariz, toser o estornudar. (Si no hay agua y jabón disponibles, use un desinfectante a base de alcohol con al menos60% de alcohol

3 **Cúbrase la nariz y boca al toser o estornudar** con un pañuelo desechable o un codo flexionado, luego tire el pañuelo a la basura

4 **Evite tocarse los ojos, la boca o la nariz** cuando sea posible

RECOMENDACIONES frente al coronavirus

5 **No comparta alimentos,** vasos, toallas, pañuelos, etc

6 **Limpie y desinfecte cualquier** objeto o superficie que se toque con frecuencia

7 **Trate de evitar el contacto con cualquier persona con síntomas** de enfermedad respiratoria, como tos o fiebre

8 La **actividad física en su domicilio** es fundamental, al menos 3 horas por semana

9 **Siga las indicaciones de los profesionales** sanitarios en cuanto a la necesidad de permanecer en su domicilio

Recomendaciones sobre el coronavirus **COVID-19** para personas con **DIABETES**

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición,
SODENN

Personas con síntomas

Si usted tiene

Fiebre

Tos

Dificultad para respirar o pitos

O Cree haber estado expuesto al COVID-19

Llama*462(*GOB)

Línea permanente 24 horas

o llame a su médico de cabecera

¿cuándo desplazarse a un centro de salud?

Dificultad respiratoria o sibilancias (pitos)

Vómitos repetidos (se puede deshidratar)

Glucosa alta (>250 mg/dl) por más de 24 horas

En caso de diabetes tipo 1, si desarrolla síntomas que podrían indicar cetoacidosis diabética **(glucosa alta junto con nauseas, vómitos, dolor abdominal) o cetonuria.**

Si permanece en casa con tratamiento sintomático consulte a su endocrinólogo y recuerde:

- Tome sus medicamentos para la diabetes como de costumbre, salvo que esté tomando un "glucosúrico o gliflozina" que debería suspenderse mientras se mantenga el cuadro infeccioso agudo.
- El tratamiento con insulina nunca debe suspenderse, pero al igual que si está tomando una sulfonilurea, si reduce la ingesta de alimentos por falta de apetito, puede ser necesaria la reducción de la dosis de estos medicamentos para evitar hipoglucemia.
- Si su tratamiento incluye autocontroles de glucemia capilar (medirse "el azúcar en sangre" con un glucómetro), analice la glucosa en sangre al menos antes del desayuno, comida y cena y al acostarse

Actualización en nódulos tiroideos

Autores: Chen-Ku Chih Hao[1,2], Callau-Briceño Alejandro[2], Huete-Soto Daniela[2].

1. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Costa Rica.

2. Especialidad en Endocrinología, Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica.

Correo: chenku2409@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son un hallazgo frecuente en la práctica clínica, previamente su descubrimiento estaba fundamentado en la exploración física, pero con el desarrollo de técnicas de imagen más sofisticadas su detección incidental es cada vez más común, estos métodos radiológicos incluyen el ultrasonido, la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones. La detección ultrasonográfica de nódulos tiroideos puede ascender hasta un 68% de las personas mayores de 60 años[1], por lo que su abordaje debe estar dirigido a racionalizar los recursos, evitando procedimientos invasivos o cirugías innecesarias.

La experiencia aportada por Corea del Sur a inicios del siglo XXI con la utilización rutinaria del ultrasonido como herramienta de tamizaje en el cáncer de tiroides mostró un incremento en su incidencia de 6 veces pero sin un descenso en la mortalidad[2] por lo que no se consiguió un beneficio tangible con esta metodología.

La importancia del estudio de los nódulos tiroideos radica en excluir cáncer, por lo que se deben considerar múltiples factores, que incluyen antecedentes familiares, historia de radiación previa y las características propias del nódulo para poder establecer el riesgo de una posible neoplasia maligna, valorando la necesidad o no de realizar una biopsia por punción con aguja fina (BAAF) y finalmente, en los casos en los que se ha realizado dicho procedimiento, interpretar los resultados de patología según el sistema Bethesda para inferir la conducta médica que más beneficie al paciente.

Epidemiologia

La incidencia global de nódulos tiroideos se ha incrementado en las últimas décadas, en parte por el aumento en la detección incidental asociada a técnicas de imagen médicas. La prevalencia varía según la edad, el sexo, la región geográfica y el método empleado para su detección. Se considera que entre el 2 y el 6% de la población general tiene un nódulo palpable, 19-35% tienen un nódulo detectable por ultrasonografía y son descubiertos entre el 8 al 65% de los estudios por autopsias[3]. Otros métodos menos comunes para el hallazgo incidental de nódulos tiroideos incluyen la tomografía computarizada con una detección de hasta un 16% de los pacientes[4] y la tomografía de emisión de positrones (PET) con 18-fluorodeoxiglucosa que detecta nódulos en hasta el 2% de los pacientes sometidos a la prueba pero cuando la captación es focal, predice un riesgo de malignidad del 33%[5].

Tamizaje

El objetivo principal de los programas de tamizaje en busca de enfermedades neoplásicas malignas es reducir la mortalidad específica por dicho cáncer o incrementar la sobrevida

al detectar la enfermedad en una etapa más temprana de la enfermedad.

El uso cada vez más habitual de instrumentos imagenológicos como el ultrasonido han permitido la detección cada vez más frecuente de lesiones en la glándula tiroides que antes pasaban desapercibidas, lo que a su vez ha generado en muchas ocasiones estudios adicionales o cirugías que no eran necesarias, por lo que el tamizaje debe estar dirigido a poblaciones de riesgo y el estudio en la población general no está recomendado[6]. Sin embargo, uno de los puntos más relevantes, como se mencionó en la experiencia coreana, es que el tamizaje universal para detectar lesiones más pequeñas no se traduce en reducción de la mortalidad asociada al cáncer de tiroides.

La exposición a radiación durante la infancia es uno de los factores de riesgo más claramente definidos para la aparición de tumores tiroideos[7], adicionalmente la probabilidad está fuertemente asociada a la dosis de radiación y la edad en la que se recibió [8].

Un ejemplo clásico de exposición a radiación está dado por las catástrofes nucleares que representan los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki, al igual que el desastre en la planta de Chernobyl en 1986, en las que miles de personas estuvieron expuestos a grandes cantidades de radiación. En el caso de Chernobyl, un estudio realizado entre 1998-2000 en el que se tamizó a 13127 personas que estuvieron expuestas al evento antes de cumplir los 18 años de edad, claramente demostró la probabilidad más elevada de desarrollar cáncer y el riesgo se incrementa entre más joven sea la persona durante la exposición[9]. A su vez, estudios realizados en personas que eran mayores durante el periodo de exposición, muestran un riesgo mucho menor para el desarrollo de patología maligna de tiroides y que no justifican la realización de un tamizaje en esta población[10].

Podemos encontrar resultados homólogos a los descritos previamente en niños expuestos a radiación externa de cabeza y cuello por motivos médicos, la dosis más baja a la que la radiación de cuello se puede asociar al cáncer de tiroides se encuentra probablemente entre los 50 y 100 mGy, con un riesgo cada vez más alto según la elevación en el nivel de radiación, alcanzando una meseta después de los 30 Gy[11]. Existe un periodo de latencia desde la exposición hasta la aparición de la neoplasia de aproximadamente 5 años pero el riesgo se mantiene durante décadas[8]. Sólo como ejemplo, un estudio tomográfico (TAC) produce una radiación de 10 a 20 mGy y una radiografía de tórax 0.01 mGy. Por lo tanto, se debe pensar en radiación no sólo como radioterapia sino como parte de las complicaciones de algunos estudios diagnósticos.

En este grupo de pacientes, es decir los expuestos a radiación antes de los 18 años, podemos iniciar el seguimiento por neoplasia tiroidea a los 5 años de la exposición y consiste en una palpación sistemática del cuello cada 5 años, considerando la exploración ultrasonográfica según los hallazgos del examen físico[12].

El segundo grupo de riesgo está constituido por síndromes hereditarios. En la poliposis adenomatosa familiar se ha reportado un riesgo de cáncer de tiroides entre un 1 y 2%, más prevalente en mujeres y a una edad promedio de aparición a los 30 años de edad[13]. Aunque existe disparidad en las recomendaciones brindadas por el Colegio Americano de Gastroenterología y la Asociación Americana de Tiroides, de momento no existe evidencia suficiente que justifique la exploración ultrasonográfica rutinaria en estos pacientes, pero si se recomienda la palpación periódica de cuello[12].
Hasta el 10% de los cánceres diferenciados de tiroides muestran una agregación familiar, por lo que se ha acuñado el termino de cáncer de tiroides no medular familiar para estos casos[14]. En este grupo se considera como prueba de tamizaje, la palpación sistemática de cuello rutinaria[12]. No está clara la definición de carcinoma de tiroides no medular familiar. Se estima que si hay 2 miembros con carcinoma diferenciado de tiroides, hay una probabilidad del 70% de que ambos casos sean esporádicos, pero si hay 3 miembros afectados, la probabilidad que los 3 sean esporádicos es menor al 4%[12]. Si usamos esta definición de al menos 3

Por: Chen-Ku Chih Hao1,2, Callau-Briceño Alejandro2, Huete-Soto Daniela2. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Costa Rica.

miembros de la familia afectados, se estima que hasta 5% de los casos de carcinoma diferenciado de tiroides se clasificarían como familiares. Se debe sospechar esta entidad cuando el caso índice inicia antes de los 33 años de edad, es multifocal o bilateral y si tiene invasión extratiroidea (pT4 ó N1a). La patogénesis molecular es aún desconocido.

Dentro de los cánceres originados en la tiroides, el medular constituye un apartado diferente en lo que respecta al tamizaje. Un porcentaje importante de los pacientes con cáncer medular, son portadores de una mutación germinal en RET, que incluye hasta un 10% de los casos[15] por lo que los pacientes con el diagnóstico de esta neoplasia deberán someterse a un estudio genético en busca de este defecto para poder brindar consejería genética a los familiares de primer grado.

Indicaciones para Baaf por Ata y Acr Tirads

La toma de biopsia de manera no selectiva de todos los nódulos tiroideos detectados puede ser perjudicial al desencadenar una serie de procedimientos innecesarios o como complicación del procedimiento. Por ejemplo, si se biopsia una lesión muy pequeña podríamos obtener material insuficiente lo que obligaría a repetir la biopsia. Si el resultado es indeterminado, podría obligar a realizar marcadores moleculares lo que eleva el costo. Por otro lado, una estrategia demasiado conservadora puede traer como consecuencia un no diagnostico[16].

El ultrasonido de tiroides permite aclarar la localización, tamaño y evaluar el riesgo de cáncer de tiroides.Los sistemas de estratificación de riesgo para nódulos tiroideos, permiten definir de manera estandarizada el manejo de los nódulos tiroideos. Están diseñados para disminuir las biopsias de nódulos benignos y mejorar precisión diagnostica.

Por otro lado, se debe tratar de dimisnuir la variabilidad inter operador ya que esto crea discrepancias en la recomendación de cuándo hacer BAAF. La valoración sonográfica debe de asegurar consistencia en distintos centros. Un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 380 pacientes con 948 nódulos, evaluó la reproducibilidad de la clasificación de TIRADS entre 3 radiólogos experimentados, el consenso entre ellos para categorizar fue 0.636[17].
Para asegurar homogeneidad entre centros se deben seguir algunos parámetros al momento de realizar el ultrasonido. Las imágenes estáticas se obtienen transverso y sagital y posteriormente imágenes dinámicas de cada lóbulo e istmo y además se obtienen en ambos planos. Una ilustración de la glándula tiroides se puede utilizar para marcar la localización del nódulo. El reporte estructurado ha demostrado aumentar homogeneidad y uniformidad de lenguaje, conclusiones estandarizadas y recomendaciones y llevan a mejor comunicación entre radiólogo y clínico[18].

Una comparación con imágenes previas ayuda a determinar si ha habido crecimiento, que se define como 20% y 2mm en 2 dimensiones o 50% en el volumen del nódulo. Para mayor claridad de reporte se recomienda que nódulos múltiples de apariencia idéntica y puntaje se pueden agrupar juntos, indexando únicamente el nódulo más grande, especialmente en el caso de nódulos de aspecto benigno[18].

Algunas características claves se utilizan para medir el nivel de sospecha antes de proceder a la valoración completa.
1. Inicialmente se evalúa la composición. Los nódulos espongiformes y quísticos son benignos y no requieren acción, estas características tienen la menor prioridad en reporte.
2. Si el nódulo no es espongiforme ni quístico, la presencia y apariencia de calcificaciones periféricas se evalúa, ya que estas son características sospechosas. Cualquier característica de foco ecogénico se incluye y se suma al score[18].
3. Los nódulos con calcificaciones periféricas se pueden describir con 2 parámetros. Primero, la arquitectura interna puede estar oscurecida por la sombra acústica, dificultando la valoración de composición y ecogenicidad. Segndo, un nódulo puede tener márgenes irregulares o lobulados, caracterizado por un patrón de calcificación periférica interrumpida. En ambos casos se le debe asignar más puntos para aumentar la categoría del nódulo[18].

Clasificación propuesta por la Asociación Americana de Tiroides (ATA)

En el año 2015 la ATA publicó sus recomendaciones para BAAF de nódulos, basadas en el riesgo de malignidad definido por las características ecográficas (tabla 1). Estas guías definen distintos patrones ecográficos y los correlacionan con riesgo de malignidad. En general solo nódulos mayores a 1 cm deben ser biopsiados, ya que poseen mayor posibilidad de ser malignos. Además, las lesiones menores de 1 cm, en caso de ser carcinomas diferenciados de tiroides, tienden a tener un comportamiento indolente, con un lento crecimiento y lenta aparición de metástasis.

Se recomienda BAAF para:

- Nódulos de 1cm en su dimensión mayor con patrón sonográfico sospechoso
- Nódulos de 1cm en su dimensión mayor con patrón sonográfico de sospecha intermedia
- Nódulos 1.5cm en su dimensión mayor con patrón sonográfico de baja sospecha

No se requiere BAAF en:

- nódulos que no cumplen los criterios previamente mencionados
- nódulos puramente quísticos[19]

Tabla 1. Patrones sonográficos, riesgo de malignidad y guía para BAAF de nódulos tiroideos en guías de American Thyroid Association 2015.

Patrón sonográfico	Características de Ultrasonido	Riesgo estimado de malignidad	Tamaño de corte para biopsia
Alta sospecha	Nódulo solido hipoecoico o con componente solido hipoecoico de un nódulo parcialmente quístico o 1 o más de las siguientes características: márgenes irregulares, micro calcificaciones, más alto que ancho, calcificaciones periféricas con componente extrusivo de tejido blando, evidencia de extensión extra tiroidea	>70-90%	Se recomienda BAAF en lesiones mayores a 1cm
Intermedia sospecha	Nódulo solido hipoecoico con márgenes lisos sin microcalcificaciones, sin extensión extratiroidea, sin ser más alto que ancho.	10-20%	Biopsiar lesiones mayores a 1cm
Baja sospecha	Nódulo solido isoecoico o hiperecoico, nódulo parcialmente quístico con áreas solidas excéntricas, bordes regulares, sin: microcalcificaciones, extensión extratiroidea, márgenes irregulares o forma más alta que ancha.	5-10%	Biopsiar lesiones mayores a 1.5cm
Muy baja sospecha	Nódulo espongiforme o parcialmente quístico sin características descritas en patrones de alta, moderada o baja sospecha	Menor a 3 %	Considerar BAAF en lesiones mayores a 2cm, observación sin BAAF también es razonable
Benigno	Nódulo puramente quístico, sin componente solido	Menor a 1 %	No biopsia

Por: Chen-Ku Chih Hao1,2, Callau-Briceño Alejandro2, Huete-Soto Daniela2. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Costa Rica.

ACR TIRADS (Colegio Ameriano de Radiología)

La clasificación TIRADS de ACR categoriza los hallazgos de ultrasonido de acuerdo al grado de sospecha de malignidad en mínima, moderada o alta. En la última versión, se asignan puntos para cada característica en el nódulo, las características más sospechosas reciben puntos adicionales (tabla 2). El puntaje total determina el nivel TIRADS de ACR que va de TR1 (benigno) a TR5 (altamente sospechoso de malignidad.

Tabla 2. Clasificación de American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR-TIRADS)[20]

Composición (Escoja 1) - Quístico: 0 puntos - Espongiforme: 0 puntos - Mixto quístico/solido: 1 punto - Sólido o casi completamente solido: 2 puntos Nota: Se debe añadir 2 puntos en caso que la composición no pueda ser evaluada por presencia de calcificaciones	**Ecogenicidad** (Escoja 1) - Anecoico: 0 puntos - Hiperecoico o Isoecoico: 1 puntos - Hipoecoico: 2 puntos - Marcadamente hipoecoico: 3 puntos Nota: Se debe asignar 1 punto si la ecogenicidad no pued eser determinada	**Forma** (Escoja 1 - Más ancho que alto: 0 puntos - Más alto que ancho: 3 puntos Nota: Esto se debe determinar en la imagen transversal con la medición paralela a la onda de sonido para la medición de altura y perpendicular a la onda de sonido para el ancho	**Márgenes** (Escoja 1) - homogéneos: 0 puntos - Poco definidos: 0 puntos - Lobulados/irregulares: 2 puntos - Extensión extratiroidea: 3 puntos Nota: asignar 0 puntos si los márgenes no pueden ser determinados	**Focos ecogenicos** (Escoja todos los que apliquen) - Ninguno o artefacto en cometa: 0 puntos - Macrocalcificaciones : 1 punto - Calcificaciones periférica: 2 puntos - Focos ecogenicos puntiformes: 3 puntos
Sumatoria de puntos de cada columna para determinar TI-RADS				
0 pts **TR1** Benigno No BAAF	**2 pts** **TR2** No sospechoso No BAAF	**3pts** **TR3** Baja sospecha Mayor a 1.5 cm seguimiento Mayor a 2.5 cm BAAF	**4-6pts** **TR4** Moderada sospecha Mayor a 1 cm seguimiento Mayor a 1.5 cm BAAF	**7pts** **TR5** Alta sospecha Mayor a 0.5cm seguimiento Mayor a 1cm BAAF

En este sistema, las recomendaciones para BAAF o seguimiento por US se basan en la clasificación del nódulo y su diámetro máximo. Para TR3-TR5 se presenta un umbral por encima del cual se debe recomendar BAAF. Se recomienda biopsia para nódulos con alta sospecha únicamente si son de 1cm o mayor. En nódulos de moderado riesgo 1.5 cm y bajo riesgo únicamente si mide mayor o igual a 2.5cm[20].

Diferencias entre ACR y ATA

Podemos resumir las diferencias entre ambas clasificaciones en los siguientes puntos:

- **Estructura:** ACR TIRADS no incluye subcategorías ni la categoría TR0 para indicar glándula tiroides normal. No utiliza el enfoque basado en patrones utilizado por la ATA por el riesgo de no poder clasificar el nódulo en esos patrones[18].

- **Umbral de tamaño para biopsia:** ACR utiliza el mismo tamaño para recomendar BAAF para nódulos de sospecha alta que la mayoría de las guías, 1cm o mayor. El umbral para biopsias para nódulos nódulos con sospecha baja e intermedia es mayor que ATA[18]. A diferencia de ATA, ACR TIRADS elimina la recomendación de BAAF de nódulos con ciertas características, ya que es altamente probable que sean benignos.

Estas diferencias las podemos ver resumidas en la siguiente tabla 3.

Tabla 3. Diferencias en la clasificación y recomendación de cuándo biopsiar nódulos tiroideos según la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y el Colegio Americano de Radiología (ACR)

Clasificación ATA			Clasificación ACR-TIRADS		
Clasificación	**Riesgo malignidad**	**Umbral para BAAF**	**Clasificación**	**Riesgo malignidad**	**Umbral para BAAF**
Benigno	<1%	No biosiar	TIRADS 1 (benigno)	<2%	No biopsiar
Muy baja sospecha	<3%	>2 cm ó no biopsiar	TIRADS 2 (no sospechoso)	<2%	No biopsiar
Baja sospecha	5-10%	>1.5 cm	TIRADS 3 (levemente sospechoso)	2.1-5%	>2.5 cm
Sospecha intermedia	10-20%	>1 cm	TIRADS 4 (moderadamente sospechoso)	5.1-20%	>1.5 cm
Alta sospecha	70-90%	>1 cm	ITRADS 5 (altamente sospechoso)	>20%	>1 cm

Por: Chen-Ku Chih Hao1,2, Callau-Briceño Alejandro2, Huete-Soto Daniela2. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Costa Rica.

¿ Cuál de estas 2 clasificaciones da mejores resultados?

Hay varios estudios que han tratado de responder a esta pregunta y compara los resultados entre estas clasificaciones.

Un análisis comparativo de ACR-TIRADS y ATA en 902 nódulos, con un diámetro promedio de 1.5cm y un porcentaje de malignidad en 30%, encontró que ATA tiene mayor sensibilidad para diagnóstico de cáncer de tiroides (95% vs 80%) pero menor especificidad que ACR (38% vs 69%)[21].

Middleton et al publicaron un estudio donde se incluyó 3422 nódulos y encontraron que el sistema ATA tiene la limitación de no incluir categorías para todos los nódulos disponibles, 10% de estos nódulos no clasificables presentaron malignidad[22].

Un estudio de 1000 nódulos encontró que la categoría de alto riesgo de ATA tiene mayor sensibilidad y valor predictivo negativo, mientras que la categoría TIRADS-5 fue más específica y mayor valor predictivo positivo. Se encontró una diferencia no significativa a favor de ATA en el índice de detección de cáncer de tiroides. (95% v 91%; P=0.180), esto fue causado por un menor número de biopsias recomendadas por TIRADS (482 v 582) con un índice de biopsias innecesarias de 23% ACR TIRADS y 35% ATA[23].

Un estudio de 502 nódulos, con malignidad en 7% encontró que ACR-TIRADS tuvo el mayor índice (53%) de biopsias evitadas[24].

Con los criterios actuales para BAAF ACR-TIRADS se asocia a una especificidad mayor (75%), menor sensiblilidad (60%) y el menor índice de biopsias innecesarias (21%) comparado con 34%, 95% y 55% para ATA[16].

Clasificación Bethesda

Desde el 2007 se establece el sistema Bethesda para el reporte citológico de las biopsias por aguja fina de tiroides en busca de estandarizar la forma en que se reportan dichas biopsias y facilitar su interpretación[25]. Este sistema reconoce 6 categorías diagnósticas, cada una con un riesgo estimado de malignidad. La primera es el resultado insatisfactoria o "no diagnostico", con un riesgo de malignidad entre el 1 y el 4%. La segunda categoría incluye a los clasificados como benignos, cuyo riesgo estimado es del 0-3%. El tercer grupo está conformado por la atipia de significancia indeterminada y las lesiones foliculares de significancia indeterminada cuyo riesgo se eleva al 5-15% [25]. (Tabla 4)

Tabla 4. Sistema Bethesda para el reporte citológico de biopsias por aguja fina de tiroides

Categoría	Descripción	Riesgo malignidad
I	No diagnóstica o insatisfactoria	1-4%
II	Benigno	0-3%
III	Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado incierto	5-15%
IV	Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular	15-30%
V	Sospechoso de malignidad	60-75%
VI	Maligno	97-99%

La neoplasia folicular o las lesiones sospechosas de neoplasia folicular conforman la cuarta categoría y su probabilidad de malignidad ronda entre el 15 y 30%. Esta categoría también incluye a las neoplasias de células de Hurtle. Los dos grupos restantes son los de mayor riesgo, y están conformados por las lesiones sospechosas de malignidad con un 60-75% y las definidas como malignas con un 97-99%[25].

Estudios realizados posteriormente al desarrollo del sistema Bethesda han mostrado una concordancia relativamente buena a la predicha en este sistema[26].

¿ Qué hacer ante un reporte de citología?

La conducta ante Bethesda 6 (carcinoma papilar de tiroides) usualmente no deja mucha duda, procediendo a cirugía o vigilancia activa según el tamaño y las características de la lesión. Por otro lado, el Bethesda 2 (benigno) usualmente no requiere intervención quirúrgica a menos que sea una lesión lo suficientemente grande como para producir síntomas compresivos o que tenga disfunción tiroidea asociada.

Las categorías Bethesda III (lesión folicular de significado incierto), IV (sospechoso de nódulo folicular) y V (sospechoso de carcinoma papilar de tiroides) con frecuencia se categorizan como reportes indeterminados. Este escenario no es infrecuente ya que se reporta que hasta el 25% de todas las citologías caen en estas 3 categorías[27]. La frecuencia de Bethesda III puede ser entre 3 y 27%, con una media de 9.6%, mientras que Bethesda IV está reportado entre 1.2 y 25.3%, con una media de 10.1%[28].

Las citologías pueden ser indeterminadas por diferentes razones:

- **Muestra insatisfactoria: se debe a artefactos en la preparación, fijación y tinción que no permite hacer una evaluación detallada de las células. Las células pueden aparecer con agrandamiento nuclear lo que eleva la sospecha para atipia pero no se puede establecer un diagnóstico definitivo. También, pueden haber muestras con poca celularidad y algunas células atípicas. Estas características hacen que se reporte usualmente como lesión folicular de significado incierto (Bethesda III).**
- **Citología atípica: usualmente son muestras que reportan algunas células con agradamiento nuclear, palidez de cromatina, a veces surcos o vacuolización nuclear (que asemeja pseudoinclusiones nucleares). Pueden haber oncocitos aislados (sin presencia de tiroiditis de Hashimoto). Las células atípicas son tan pocas que no permiten ni confirmar ni descartar la presencia de carcinoma papilar de tiroides. Estas lesiones usualmente se reportan también como Bethesda III.**
- **Atipia arquitectural: estas contienen estructuras microfoliculares sin atipia celular. Si la muestra es poco celular y tiene microfolículos, no se puede descartar la presencia de neoplasias foliculares. El diagnóstico citopatológico sería Bethesda III. Si hay muchos folículos y no queda duda de la presencia de una lesión folicular, el diagnóstico sería neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular (Bethesda IV). También, la presencia de oncocitos abundantes sin coloide o infiltración linfocitaria lo clasificaría como Bethesda IV tipo células de Hurthle.**
- **Combinación de atipia citológica y arquitectural: incluye casos donde hay poca celularidad y presencia de atipia y estructuras microarquitecturales. Se reportan como Bethesda III. La mayoría de los casos de neoplasia folicular no invasiva con atipia nuclear (NIFTP) van a tener este reporte citopatológico[28].**

El abordaje antiguo en lesiones indeterminadas (con nomenclaturas anteriores como lesión folicular) era realizarle una gammagrafía de tiroides, donde el riesgo de malignidad en caso de ser una lesión caliente era menor que si fuese una lesión fría. Sin embargo, el inconveniente es que la mayoría de las lesiones resultaban frías y la presencia de una lesión caliente no excluía la posibilidad de malignidad. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes terminaban en cirugía con lesiones benignas.

Por: Chen-Ku Chih Hao1,2, Callau-Briceño Alejandro2, Huete-Soto Daniela2. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Costa Rica.

Cuando tenemos el reporte de un Bethesda III, se ha visto que, al repetir la biopsia, hasta un 50% de las ocasiones se puede reclasificar el diagnóstico como benigno[29], especialmente cuando la muestra fue pobremente celular, pobremente fijada o teñida. Por lo tanto, esto podría ser una conducta. Ante un Bethesda V, dado que el riesgo de malignidad es alto, la mayoría de las personas optarían por hacer una hemitiroidectomía. Otras características pueden favorecer la cirugía en caso de lesiones indeterminadas por el riesgo de malignidad, tales como un nódulo mayor a 4 cm, hombres, edades extremas, irradiación previa a cabeza y cuello. En un metanálisis que analiza estas características en el contexto de un nódulo indeterminado, se encontró un odds ratio de 1.51 de malignidad para sexo masculino y de 2.10 para lesiones mayores de 4 cm[30].

El advenimiento de las pruebas moleculares vino a cambiar un poco el panorama. Se cuenta con diferentes paneles comerciales de pruebas moleculares para determinar el riesgo de malignidad según la presencia de mutaciones en la lesión. Hay 2 abordajes, uno para descartar malignidad ("rule out") y uno para confirmar malignidad ("rule in"). En la interpretación de pruebas moleculares, es importante tener la información del riesgo de malignidad de Bethesda III y IV en cada institución ya que afecta la sensibilidad y valor predictivo negativo de las pruebas.

En estos momentos se cuentan con 3 pruebas comerciales de alteraciones moleculares:

- **Clasificador de expresión genética de Afirma. Este es un test para descartar malignidad. La versión nueva da una sensibilidad del 91.1% y especificidad del 68.3%. Alrededor del 50% de las lesiones indeterminadas van a dar un resultado "benigno" en Afirma, usualmente corresponden a Bethesda III con atipia nuclear o aquellos con atipia nuclear y arquitectural. En caso de dar un resultado benigno, el riesgo de malignidad disminuye a 5% por lo que es razonable tener una conducta expectante. La versión más reciente de Afirma incluye la presencia de variantes de ADN, fusiones, número de copias de variantes usando análisis de secuencia de ARN. Esta versión mantiene la sensibilidad y aumenta la especificidad. Se evita cirugía hasta en el 70% de los pacientes[31].**
- **Thyroseq, que es una prueba para confirmar malignidad. En estos momentos, esta prueba va por la versión 3 que incluye alrededor de 1200 mutaciones y 120 fusiones de genes. La nueva versión da una sensibilidad del 94%, especificidad del 84%, valor predictivo negativo de 94% y valor predictivo positivo de 66% en lesiones Bethesda III y IV[32]. La conclusión es que esta prueba podría evitar hasta el 61% de cirugías en pacientes con nódulos indeterminados. En pacientes con Bethesda IV, la versión 2 de Thyroseq tenía una sensibilidad de 90%, especificidad de 93%, 83% de valor predictivo positivo y 96% de valor predictivo negativo, por lo que básicamente esta prueba en este escenario servía tanto para descartar como confirmar el riesgo de malignidad[33].**
- **ThygenX-ThyraMIR también es una prueba para confirmar malignidad. Esta prueba tiene una sensibilidad de 94%, especificidad de 80% para Bethesda III y sensibilidad de 82% y especificidad de 91% para Bethesda IV. Globalmente, corresponde a valor predictivo positivo del 74% y valor predictivo negativo de 94%[34].**

El inconveniente principal de las pruebas moleculares es la accesibilidad y costo de las pruebas. Al no estar disponible en las instituciones públicas de la región, cada vez que tenemos el reporte de una citología indeterminada nos enfrentamos ante el dilema de qué hacer en estos pacientes.

La recomendación de hacer biopsia por aspiración hoy en día está en función de las características de la lesión y el tamaño. Si se usan las características sonográficas para determinar cuándo biopsiar porque determina el riesgo de malignidad, podríamos usar estas mismas características para tratar de predecir el riesgo de malignidad en lesiones indeterminados y guiar la conducta terapéutica?

Madsen Barbosa et al[27] valoraron 139 pacientes con citologías que reportan Bethesda III (31.4%), IV (37.1%) y V (31.4%). Todos estos pacientes fueron llevados a cirugía y tuvieron confirmación patológica final, resultando en 52.9% con lesiones benignas y 47.1% lesiones malignas (66 casos, 44 con carcinoma papilar de tiroides y 12 con variante folicular del carcinoma papilar de tiroides). Retrospectivamente evaluaron las características ultrasonográficas de cada una de estas lesiones y trataron de clasificar el riesgo de malignidad. Dentro de las características ultrasonográficas que fueron diferente entre las lesiones benignas y malignas que alcanzaron significancia estadística se incluye marcadamente hipoecoico (OR 5.68), más altos que anchos (OR 13.5), márgenes irregulares (OR 10.5) y focos ecogénicos (OR 8.17). Cuando los clasifican según las clasificaciones ACR-TI-RADS (la versión anterior), si el nódulo era TIRADS 2, 3 ó 4a (una sola característica sospechosa), la probabilidad de malignidad era 25% mientras que si eran TIRADS 4b, 4c ó 5 (más de 2 características sospechosas), el riesgo de malignidad es 75%. En este caso, TIRADS da una sensibilidad del 69.7%, especificidad del 81.1%, valor predictivo positivo de 76.7%, valor predictivo negativo de 75% y exactitud del 75%. Si más bien se utiliza los patrones del ATA, si estas lesiones son de muy baja sospecha, baja o intermedia, el riesgo de malignidad es 23.8% y si es de alta sospecha el riesgo es de 82.1%. Esta clasificación tendría una sensibilidad del 69.7%, especificidad del 86.5%, valor predictivo positivo del 82.1%, valor predictivo negativo de 76.2% y exactitud del 76%. Por lo tanto, independientemente de la clasificación utilizada, podemos ver que en nódulos indeterminados, las características ultrasonográficas ayudan a determinar el riesgo de malignidad y puede ayudar en la decisión de la conducta terapéutica.

Sultan et al[35] evaluaron en Detroit la correlación entre los resultados de la prueba molecular de Afirma, características sonográficas y riesgo de malignidad. Las características ultrasonográficas fueron diferentes en los nódulos donde Afirma resultó benigno comparado con los que fueron malignos. Los nódulos sospechosos por Afirma eran más probables que tuviesen un componente sólido (56 vs 44%), hipoecoico (64 vs 36%), hiperecoico (68 vs 32%), bordes mal definidos (100 vs 0%), márgenes lobulados (57 vs 43%), macrocalcificaciones (67 vs 33%) y microcalcificaciones (78 vs 22%). 31% de las lesiones sospechosas hubiesen sido clasificados como de alto riesgo en la clasificación de ATA y 16% en TIRADS 5. De los pacientes que se llevaron a cirugía, la mitad de los portadores de cáncer se hubiesen clasificado como alto riesgo por ATA, y 20% en TIRADS 5, dando mejores resultados la clasificación de ATA. De los pacientes a los que se realizó cirugía y terminó con nódulos benignos, 72% correspondían a sospecha intermedia por ATA y 86% eran TIRADS 4.

En un estudio italiano donde 65 pacientes con nódulos indeterminados de alto riesgo se les realizó tiroidectomía, 25 (38.5%) tenían cáncer de tiroides. Al revisar retrospectivamente las características ultrasonográficas, el análisis univariado mostró que las lesiones menores de 20 mm (OR 5.9), presencia de microcalcificaciones (OR 6.5) y la ausencia de flujo intralesional o flujo débil (OR 0.3) estaban asociados significativamente. No encontraron una asociación significativa en ecogenicidad, el que las lesiones fueran más altas que anchas o márgenes irregulares. Dentro de las características citológicas, encontraron que la presencia de inclusiones intranucleares (OR 25.3) y aclaramiento de cromatina (OR 3.7) fueron predictores significativos. El único factor clínico que fue predictor de malignidad fue la edad menor a 55 años (OR 9.7). Al hacer el análisis multivariado de todas estas características, al final sólo la edad y tamaño del nódulo menor a 20 mm siguieron siendo estadísticamente significativos[36].

Para integrar esta información, se realizó un metanálisis y una propuesta de puntaje para clasificación de nódulos tiroideos basado en las características clínicas, ultasonográficas y citológicas[37]. Se propone una clasificación que se llama CUT (Clinical, Ultrasound, Thyr) donde se asigna un puntaje a las características sonográficas y clínicas (se va sumando el puntaje de cada característica) para luego tomar una conducta con el resultado de la biopsia (tabla 4).

Por: Chen-Ku Chih Hao1,2, Callau-Briceño Alejandro2, Huete-Soto Daniela2. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Costa Rica.

Tabla 4: Sisema CUT de clasificación de nódulos tiroideos basados en características clínicas, sonográficas y citológicas

Característica		Puntaje asignado
Historia familiar de cáncer de tiroides		0.5
Radiación previa a cabeza y cuello		0.25
Género masculino		0.25
Nódulo más alto que ancho		1.5
Ausencia de halo		1.5
Microcalcificaciones		1.25
Márgenes irregulares		1.25
Hipoecogenicidad		1.25
Nódulo sólido		1
Vascularidad intranodular		0.75
Nódulo mayor o igual a 4 cm		0.25
Nódulo único		0.25
Clasificación de riesgo con base al puntaje		
Resultado puntaje	Riesgo malignidad	Clasificación
0-2.5	9%	Bajo
2.75-5.0	38%	Intermedio
5.25-10	95%	Alto
Conducta recomendada según puntaje obtenido y resultado de biopsia por aspiración		
Puntaje	Resultado biopsia	Seguimiento
Menor o igual a 5	Benigno	Observación
Mayor a 5	Benigno	Seguimiento estricto
Menor o igual a 2.5	Insuficiente o indeterminado	Vigilancia estricta
Mayor a 2.5	Insuficiente o indeterminado	Valorar cirugía
Cualquier puntaje	Maligno o sospechoso de malignidad	Cirugía

En resumen, esta clasificación propone que si las características ultrasonográficas y clínicas indican que el riesgo es intermedio pero la biopsia benigna, se debe vigilar de cerca. Si el nódulo es indeterminado o insuficiente la muestra pero las características clínicas y ultrasonográficas son benignas, se puede observar pero si éste es al menos intermedio, se debe valorar cirugía. Por lo tanto, el ultrasonido puede ser una herramienta que ayude en la toma de decisión en caso de tener nódulos indeterminados si no tenemos acceso a los marcadores moleculares.

El carcinoma folicular de tiroides representa un problema separado. Sabemos que estos tumores tienden a producir un poco más de metástasis hematógenas y citológicamente no se pueden diagnosticar. La mayoría de los estudios que reportan la sensibilidad y especificidad de los hallazgos por ultrasonido se basan en las características del carcinoma papilar. Castellana et al[38] se plantearon la pregunta de cuáles son las características radiológicas del carcinoma folicular de tiroides y si éstos podían ser lo suficientemente sensibles para la toma de decisión de cuándo biopsiar. Anali-

zaron 45 casos de carcinoma folicular de tiroides. La presentación más común fue como un nódulo tiroideo isoecoico ovoide seguido en frecuencia de nódulo ovoide hipoecoico. 91% de los pacientes la biopsia por aspiración había sido reportado como indeterminado, 2 habían sido reportados como benignos y 2 como malignos. Al revisar retrospectivamente las imágenes sonográficas, 53% hubiesen sido clasificados como riesgo intermedio por AACE, 60% TIRADS 4, 39% como baja sospecha por ATA. Por lo tanto, a la hora de interpretar los hallazgos de una citología indeterminada, siempre debe tenerse en mente que también puede tratarse de un carcinoma folicular de tiroides.

Nódulos tiroideos descubiertos por otros estudios de imágenes

Con el advenimiento y uso cada vez más común de la tomografía de emisión de positrones (PET) con 18 fluorodeoxiglucosa (FDG), estamos empezando a ver incidentalomas detectados por este método diagnóstico. Se estima que, en este contexto, el riesgo de malignidad varía entre 14 y 81%, siendo la media alrededor del 50%. Por otro lado, podemos tener focos de hiperactividad sin presencia de nodulaciones, por lo que este hallazgo siempre debe correlacionarse con un ultrasonido y valorar biopsia según las características de ésta. Uno de los determinantes de riesgo es la relación SUVmax del nódulo/SUVmax del fondo, donde si es mayor a 2, el riesgo de malignidad es mayor[18].

Conclusiones y recomendaciones

Los nódulos tiroideos con hallazgos muy comunes y su prevalencia aumenta con la edad. En general, no se recomienda hacer tamizaje universal para diagnosticarlos sino únicamente en grupos de riesgo, tales como historia familiar, antecedente de exposición a radioterapia de cabeza y cuello o radiación ionizante en general. La necesidad de realizar biopsia por aspiración o no depende de las características ultrasonográficas de la lesión y del tamaño, siendo las recomendaciones entre ACR-TIRADS y ATA ligeramente diferentes sobre todo para los grupos de sospecha baja e intermedia. El sistema de reporte de la citología es el Bethesda, donde el mayor reto lo constituyen las categorías III y IV. En estos casos, como opciones terapéuticas podemos repetir la biopsia, usar marcadores moleculares o incluso las características ultrasonográficas de la lesión pueden ayudar a determinar el riesgo de malignidad y necesidad de cirugía.

Por: Chen-Ru Chin Hao1,2, Callau-Briceño Alejandro2, Huete-Soto Daniela2. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Costa Rica.

Referencias bibliográficas

1. *Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest 2009; 39(8):699-706.*
2. *Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic" - screening and overdiagnosis. N Eng J Med 2014;371(19):1765–67.*
3. *Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Dec;22(6):901–11*
4. *Yoon DY, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, Nam ES, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 2008;32(5):810–5.*
5. *Kang KW, Kim S-K, Kang H-S, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(9):4100–4.*
6. *Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):538–51.*
7. *Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdosn AJ, Stovall M, Smith SA et al. Risk of second primary thyroid cancer after*

radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. Radiat Res. 2010;174(6):741–52

8. *Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. Lancet. 2005;365(9476):2014–23.*
9. *Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB et al. A Cohort Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases After the Chornobyl Accident: Thyroid Cancer in Ukraine Detected During First Screening. J Natl Cancer Inst. 2006;98(13):897-903.*
10. *Rahu M, Rahu K, Auvinen A, Stengrevics A, Hakulinen T Boice JD Jr et al. Cancer risk among Chernobyl cleanup workers in Estonia and Latvia, 1986–1998. Int J Cancer 2006;119(1): 162-8.*
11. *Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. Endocr Rev. 2010;31(5):756-73.*
12. *Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Screening for differentiated thyroid cancer in selected. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(1):81-8.*
13. *Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(3):367-73.*
14. *Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. World J Surg. 2000;24(11):1409–17.*
15. *Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;25(6): 567–610.*
16. *Singh Ospina N, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer assessment. BMJ. 2020;368:I6670*
17. *Basha MAA, Alnaggar AA, Refaat R, El-Maghraby AM, Refaat MM, Abd Elhamed ME et al. The validity and reproducibility of the thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in categorization of thyroid nodules: multicentre prospective study. Eur J Radiol. 2019;117:184-92.*
18. *Tappouni RR, Itri JN, McQueen TS, Lalwani N, Ou JJ. ACR TI-RADS: pitfalls, solutions, and future directions. Radiographics. 2019;39(7):2040-52.*
19. *Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandl SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.*
20. *Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA et al. ACR Thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR-TIRADS committee. J Am Coll Radiol. 2017;14(5):587-95.*
21. *Ha EJ, Na DG, Moon WJ, Lee YH, Choi N. Diagnostic performance of ultrasound-based risk stratification systems for thyroid nodules: comparison of the 2015 American Thyroid Association guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology guidelines. Thyroid. 2018;28(11):1532-7.*
22. *Middleton WD, Teefy SA, Reading CC, Langer JE, Beland MD, Szabunio MM et al. Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Radiology TIRADS, and American Thryoid Association guidelines. AJR Am J Roentgenol. 2018;210(5):1148-54.*
23. *Wu XL, Du JR, Wang H, Jin CX, Sui GQ, Yan DY et al. Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines. Endocrine. 2019;65(1):121-31.*
24. *Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L et al. Reducing the number of unnecesary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: toward the "Right" TIRADS. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(1):95-102.*
25. *Cibas ES, Ali SZ, NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009;132(5): 658-65.*
26. *Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW 2012 The Bethesda System for ReportingThyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol 56: 333–339.*

27. *Madsen Barbosa TL. BMC Endocrine Disord. 2019;19:112*
28. *Bongiovanni M, Bellevicine C, Troncone G, Sykiotis GP. Approach to cytological indeterminate thyroid nodules. Gland Surg. 2019;8(Supl 2):S98-S104.*
29. *Faquin WC. Can a gene-expression classifier with high negative predictive value solve the indeterminate thyroid fine-needle aspiration dilemma? Cancer Cytopathol. 2013;121(3):116-9.*
30. *Trimboli P, Fulciniti F, Paone G, Barizzi J, Piccardo A, Merlo E et al. Risk of malignancy (ROM) of thyroid FNA diagnosed as suspicious for malignancy or malignant: an institutional experience with systematic review and meta-analysis of the literature. Endocrine Pathology. 2020;31(3):52-6.*
31. *Angell TE, Heller HT, Cibas ES, Barletta JA, Kim MI, KraneJF et al. Independent comparison of the Afirma Genomic Sequencing Classifier and Gene Expression Classifier for cytologically indeterminate thyroid nodules. Thyroid. 2019;29(5):650-6.*
32. *Ohori NP, Landau MS, Carty SP, Yip L, Lebeau SO, Manroa P et al. Benign cell rate and molecular test result distribution in Thyroseq V3. Cancer Cytopathol. 2019;127(3):161-8.*
33. *Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by Thyroseq v2 next generation sequencing assay. Cancer. 2014;120(23):3627-34.*
34. *Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, Morgenstern S, Strenov Y, Feinmesser M et al. Multicentre validation of microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilizing fine needle aspirate smears. J Clin Pathol. 2017;70(6):500-7.*
35. *Sultan R, Levy S, Sulanc E, Honasoge M, Rao SD. Utility of Afirma gene expression classifier for evaluation of indeterminate thyroid nodules and correlation with ultrasound risk assessment: single institutional experience. Endocrine Practice. 2020. Epub ahead of print Jan 22. doi: 10.4158/EP-2019-0350.*
36. *Cozzolino A, Pozza C, Pofi R, Sbardella E, Faggiano A, Isidori AM et al. Predictors of malignancy in high-risk indeterminate (TIR3B) cytopathology nodules. J Endocrinol Invest. 2020. Epub ahead of print Feb 25. doi: 10.1007/s40618-020-012DD-0.*
37. *Ianni F, Campanella P, Rota CA, Prete A, Castellino L, Pontecorvi A et al. A meta-analysis-derived proposal for a clinical, ultrasonographic, and cytological scoring system to evaluate thyroid nodules: the "CUT" score. Endocrine.2016;52(2):313-21.*
38. *Castellana M, Piccardo A, Virilli C, Scappaticcio L, Grani G, Durante C et al. Can ultrasound systems for risk stratification of thyroid nodules identify follicular carcinoma? Cancer Cytopathol. 2020. Epub ahead of print Jan 3. doi: 10.1002/cncy.22235.*

Por: Chen-Ku Chih Hao1,2, Callau-Briceño Alejandro2, Huete-Soto Daniela2. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Costa Rica.

Rol de los fibratos y de los ácidos grasos omega-3 en el manejo de la dislipidemia diabética

Dr. Yulino Castillo Núñez
Médico internista y endocrinólogo.
Jefe del Departamento de Endocrinología y Coordinador del Postgrado Nacional de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Salvador B. Gautier. Santo Domingo, República Dominicana.
y.castillo@claro.net.do

Dr. Yulino Castillo-Ricart
Médico internista. Residente de primer año de Gastroenterología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier. Santo Domingo, República Dominicana.

Dra. Gabriela Báez Castillo
Médico internista. Residente de primer año de endocrinología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier. Santo Domingo, República Dominicana.

Siguiendo la dieta y el ejercicio físico, la terapia con estatinas es la piedra angular del tratamiento de la dislipidemia diabética (1-3). El complejo de la dislipidemia aterogénica, frecuentemente presente en la diabetes tipo 2, esta conformado por aumento de los niveles de triglicéridos y de remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos, depresión del C-HDL y del número de partículas HDL, aumento de las partículas LDL pequeñas y densas, de la apoB y del C-no-HDL e hiperlipidemia postprandial (2). Si persisten las alteraciones lipídicas características de la dislipidemia diabética, en especial el aumento en la concentración de triglicéridos, niveles bajos de C-HDL y aumento en el número de LDL pequeñas y densas (tríada lipídica aterogénica) (3-4), a pesar de la terapia de moderada a alta intensidad con una estatina añadida a ezetimibe, las opciones terapéuticas son las siguientes (4):

1) Agregar fenofibrato.
2) Agregar niacina (ácido nicotínico).
3) Agregar ácidos grasos omega 3.

La adición de ácido nicotínico de liberación extendida (niacina ER) a la terapia con una estatina no demostró reducir eventos cardiovasculares en los estudios AIM-HIGH y HPS-2 THRIVE (5-6), lo que condujo prácticamente a la retirada del mercado farmacéutico de la niacina, por lo que este hipolipemiante no será discutido en este artículo.

Impacto de los fibratos sobre los componentes de la dislipidemia diabética

Los fibratos son fármacos agonistas de los PPARα (receptores activados por proliferadores de peroxisomas α). La activación de dichos receptores le confiere a estos medicamentos propiedades benéficas sobre el metabolismo de lípidos y de lipoproteínas y las características típicas de la dislipidemia diabética (7-8):

1) La activación de los PPARα produce un aumento en la expresión de genes envueltos en la vía de la β-oxidación hepática de ácidos grasos, con lo cual

disminuye los ácidos grasos en el hígado. Por lo tanto, disminuye la producción hepática de partículas VLDL con lo cual se reduce la concentración de triglicéridos en plasma.

2) La activación de los PPARα aumenta la actividad de la lipasa lipoproteica (LPL) directamente a través de la regulación al alza (*upregulation*) de la expresión de la LPL e indirectamente al disminuir la expresión del inhibidor de la LPL apolipoproteína C-III (apoC-III) y aumentar la expresión del activador de la LPL apolipoproteína A-V (apoA-V). De este modo, los fibratos aumentan el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL), con la subsiguiente reducción de los niveles séricos de triglicéridos.
3) La activación de los PPARα reduce el número de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Las VLDL enriquecidas con apoC-III interactúan mejor con la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), aumentando el intercambio de triglicéridos desde las VLDL hacia las LDL, y estas LDL ricas en triglicéridos se convierten en LDL pequeñas y densas despues de la hidrólisis de triglicéridos por la lipasa hepática. Por tanto, la activación de lo PPARα reduce las partículas LDL pequeñas y densas por: a) Producir partículas VLDL pobres en apoC-III que interactúan menos bien con la CETP y b) Aumentar la formación de LDL grandes y boyantes que tienen una alta afinidad por el receptor de LDL y por lo tanto son más fácilmente captadas por dicho receptor.
4) La activación de los PPARα aumenta la síntesis de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) al aumentar la expresión de la apoA-I y de la apoA-II, las cuales son las principales apolipoproteínas de las HDL. El aumento de la actividad de la LPL aumenta la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos aumentando de este modo las fuentes de fosfolípidos de las partículas HDL. Así mismo, la activación de los PPARα está ligada a un aumento en la síntesis de la proteína transferidora de fosfolípidos.
5) La activación de los PPARα acelera el transporte en reversa del colesterol vía un aumento en la expresión de los transportadores ABCA1 y ABCG1, envueltos en el eflujo de colesterol desde los macrófagos cargados de lípidos de la íntima arterial hacia la apoA-I y las HDL maduras, respectivamente. Así mismo, la activación de los PPARα aumenta la expresión hepática del receptor *scavenger* clase B tipo I (SR-BI), el cual está envuelto en la captación selectiva de ésteres de colesterol por el hígado, lo que aumenta el transporte en reversa del colesterol.

Los fibratos incluyen al fenofibrato, gemfibrozil, ciprofibrato y bezafibrato. Los fibratos producen una reducción de los triglicéridos del 20-50%, del C-LDL del 5-20%, y un aumento del C-HDL del 5-20%, siendo estos efectos dependientes de las concentraciones basales (9). La combinación fenofibrato-estatina es la de mayor seguridad al reducir la probabilidad de efectos adversos graves de la combinación fibrato-estatina (9). La combinación gemfibrozil-estatina no es recomendada dada su frecuente asociación con miopatía y rabdomiolisis.

Impacto de la terapia con fenofibrato sobre desenlaces cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 2

El FIELD *(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)*, fue un estudio multinacional, aleatorizado y controlado de 9,795 participantes con diabetes mellitus tipo 2 (2,131 con enfermedad cardiovascular y 7,664 sin la misma), de 50-75 años de edad, con una concentración de colesterol total de 116-251 mg/dl, relación colesterol total/C-HDL igual o mayor de 4.0 o triglicéridos en plasma de 88.6 a 443 mg/dl, que no estaban tomando terapia con una estatina a la entrada del mismo (10). Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir 200 mg/día de fenofibrato micronizado (n=4,895) o placebo (n=4,900) y fueron seguidos por 5 años. El desenlace primario fue la ocurrencia de eventos coronarios (muerte por enfermedad coronaria o infarto del miocardio no fatal), mientras que el desenlace del análisis del sub-

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dr. Yulino Castillo-Ricart / Dra. Gabriela Báez Castillo

grupo pre-especificado fue la ocurrencia de eventos cardiovasculares totales (el compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria y carotídea). La terapia con fenofibrato no redujo significativamente el riesgo del desenlace primario de eventos coronarios (HR, 0.89, 95% CI 0.75-1.05; p=0.16). Sin embargo, dicha terapia redujo significativamente los eventos cardiovasculares totales en un 11% (HR, 0.89, 95% CI 0.80-0.99; p=0.035), principalmente debido a una reducción del infarto del miocardio no fatal en un 24% (HR, 0.76, 95% CI 0.62-0.94; p=0.010) y de la revascularización coronaria en un 21% (HR, 0.79, 95% CI 0.68-0.93; p=0.003). La terapia con fenofibrato produjo un aumento no significativo en la mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria (HR, 1.19, 95% CI 0.90-1.57; p=0.22). Hubo una mayor tasa de inicio de terapia con una estatina en los pacientes asignados a placebo, lo que podría haber enmascarado un moderadamente mayor beneficio del tratamiento con fenofibrato (10).

En el estudio ACCORD, 5,518 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con simvastatina fueron aleatoriamente asignados a recibir fenofibrato o placebo (11). En la cohorte total de éste estudio, la combinación de simvastatina y fenofibrato no redujo la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos (11). Sin embargo, en el subgrupo pre-especificado de pacientes con dislipidemia aterogénica (triglicéridos ≥204 mg/dl y C-HDL ≤34 mg/dl) la terapia combinada de simvastatina y fenofibrato redujo la tasa de eventos cardiovasculares en un 31% en comparación con la simvastatina sola, con una reducción absoluta de riesgo de 4.95%, para un NNT bajo (de 20 a 5 años) (11). En estos pacientes con dislipidemia aterogénica hubo un riesgo de desarrollar un evento cardiovascular comparable al existente en las personas con enfermedad cardiovascular previa (17.3% versus 18.1%). Además, tuvieron un riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores 70% más alto que aquellos sin dislipidemia aterogénica, a pesar de alcanzar un C-LDL medio de 80 mg/dl (11). Hay que destacar que solo el 17.6% (941 de 5,518) de los pacientes del estudio ACCORD tenia dislipidemia aterogénica, por lo que más del 80% de ellos no tenía que ser tratado con un fibrato (11).

Luego de finalizado el estudio ACCORD, se completó un seguimiento adicional de 5 años, para un total de 9.7 años, en el contexto del estudio ACCORDION o *ACCORD Follow-on Study* (12). Se seleccionaron 4,644 participantes del estudio ACCORD de los 5,518 originales, basado en la presencia de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular prevalente o de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y niveles de C-HDL menores de 50 mg/dl en los hombres o menores de 55 mg/dl en las mujeres e individuos afro-americanos. Luego de un seguimiento promedio de 9.7 años tras la aleatorización, el Hazard Ratio (HR) para el desenlace primario del estudio dentro de los participantes originalmente aleatorizados a fenofibrato vs placebo (HR, 0.93; 95% CI, 0.83-1.05; p=0.25) fue comparable con el originalmente observado en el ACCORD (HR, 0.92; 95% CI, 0.79-1.08; p=0.32). A pesar de estos resultados globales neutros, se continuó encontrando evidencia de que la terapia con fenofibrato redujo efectivamente la enfermedad cardiovascular en los participantes del estudio con dislipidemia aterogénica, definida como niveles de triglicéridos mayores de 204 mg/dl y niveles de C-HDL menores de 34 mg/dl, para un HR 0.73, con un 95% CI de 0.56-0.95 (12). Estos resultados sugieren que la terapia con fenofibrato puede reducir la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia y C-HDL bajo (12).

Como los resultados benéficos de la terapia con fenofibrato sobre desenlaces cardiovasculares en el estudio ACCORD y en el ACCORDION corresponden a un grupo pre-especificado de pacientes y no ocurrieron en la cohorte total de los mismos, muchas autoridades los consideran como generadores de hipótesis y no como evidencia fehaciente para hacer recomendaciones definitivas. Sin embargo, en función de la evidencia disponible y de las consideraciones señaladas, es opinión de los autores que la adición de fenofibrato a la terapia hipolipemiante en aquellos pacientes que habiendo alcanzado un número adecuado de lipoproteínas aterogénicas con una estatina a dosis propicia (combinadas o no con ezetimibe e inhibidores de la PCSK9 según se requiera), persisten con triglicéridos iguales o mayores de 200 mg/dl y C-HDL menor de 40 mg/dl (13).

Impacto de los ácidos grasos omega-3 sobre los componentes de la dislipidemia diabética

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 incluyen a los ácidos de cadena muy larga, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), como también al ácido alfa linolénico (ALA) de cadena más corta. Los primeros dos son principalmente derivados de pescados grasos como atún blanco, salmón, caballa, sardinas y bacalao, y son biológicamente activos. El ALA proviene principalmente de aceites vegetales de nueces, semilla de lino y canola y es mayormente biológicamente inactivo (14). La conversión de ALA a EPA/DHA es mínima, de 0.2-15% (14). Los mamíferos no sintetizan ácidos grasos omega-3 y dependen de fuentes dietarias (14). La dieta mediterránea y los alimentos marinos son ricos en EPA/DHA/ALA. Están disponibles suplementos nutricionales, aceites de pescado o combinaciones fijas de EPA/DHA altamente purificadas. Estas últimas contienen varias concentraciones y radios EPA a DHA. Recientemente, también están disponibles una forma altamente purificada de EPA etil éster (icosapent etil) y ácidos omega-3 carboxílicos (14).

La única indicación basada en evidencia de EPA/DHA y de ácidos omega-3 carboxílicos es el manejo de la hipertrigliceridemia (14). El estudio REDUCE-IT demostró reducción significativa de triglicéridos y de desenlaces cardiovasculares con el icosapent etil (15) como será comentado con detalle más adelante. La dosis recomendada por la FDA *(Food and Drug Administration)* de estos agentes para reducir el riesgo de pancreatitis en pacientes con niveles de triglicéridos mayores de 500 mg/dl es la de 2-4 gramos por día (14).

Las dosis de EPA/DHA mayores de 2 gramos/día son consideradas farmacológicas. La dosis de 2-4 gramos/día reduce los niveles de triglicéridos por aproximadamente 30%, con un rango de 16-45% (14, 16). Este efecto es dosis dependiente. Cada aumento de 1 gramo por día de ácidos grasos omega-3 está asociado con una reducción adicional en el nivel de triglicéridos de 8 mg/dl (14).

Los mecanismos a través de los cuales los ácidos grasos omega-3 reducen los niveles de triglicéridos en ayunas y postprandiales permanecen pobremente entendidos. Se han sugerido los siguientes (14, 16):

1) Reducción de la síntesis y secreción hepática de VLDL (lipoproteinas de muy baja densidad, ricas en triglicéridos). Esto es mediado por regulación a la baja *(downregulation)* del factor de transcripción SREBP-1c (proteína ligadora de elementos regulatorios de esteroles-1c) y regulación al alza *(upregulation)* de los PPARα (receptores activados por proliferadores de peroxisomas α). La SREBP-1c es el activador hepático primario de la lipogénesis de novo, mientras que los PPARα regulan la expresión de enzimas y proteínas que aumentan la oxidación de ácidos grasos en el hígado, tejido adiposo, corazón y músculo esquelético. Esto quiere decir que en el hígado los ácidos grasos omega-3 disminuyen la producción de VLDL y aumentan la β-oxidación de ácidos grasos.
2) Regulación a la baja *(downregulation)* de la lipasa hormono sensible, lo que lleva a una inhibición de la lipólisis de los triglicéridos contenidos en el tejido adiposo y por lo tanto a una disminución en el flujo portal de ácidos grasos libres (no esterificados) hacia el hígado. Esto ha demostrado disminuir la síntesis de triglicéridos en los hepatocitos.
3) Regulación al alza *(upregulation)*, a través de la activación de los PPARα, de la lipasa lipoproteica (LPL), la enzima responsable del catabolismo de las VLDL y de los quilomicrones.

Impacto de la terapia con ácidos grasos omega-3 sobre desenlaces cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 2

En el estudio ASCEND *(A Study of Cardiovascular Events in Diabetes)* se asignaron de manera aleatoria 15,480 pacientes con diabetes sin evidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a recibir cápsulas de 1 gramo conteniendo

ya sea ácidos grasos omega-3 o placebo (aceite de oliva) diariamente (17). El desenlace primario fue un primer evento vascular serio (infarto del miocardio no fatal o accidente cerebrovascular, ataque de isquemia transitoria o muerte vascular, excluyendo hemorragia intracraneal confirmada). El desenlace secundario fue un primer evento vascular serio o cualquier revascularización arterial (17). Durante un seguimiento medio de 7.4 años (tasa de adherencia de 76%), el estudio demostró que no hubo diferencia significativa en el riesgo de eventos vasculares serios entre aquellos pacientes que fueron asignados a recibir suplementación con ácidos grasos omega-3 y aquellos que fueron asignados a recibir placebo (17).

La eficacia de los ácidos omega-3 carboxílicos fue evaluada en el estudio STRENGHT *(STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh Cardiovascular Risk PatienTs With Hypertriglyceridemia)*. Este estudio incluyó pacientes de alto riesgo tanto en prevención secundaria (enfermedad cardiovascular establecida) como primaria (pacientes con diabetes mellitus y otro factor de riesgo cardiovascular) teniendo niveles de triglicéridos entre 180 y menos de 500 mg/dl (18). Los participantes del estudio tuvieron niveles de C-HDL menores de 42 mg/dl y 48 mg/dl, en hombres y mujeres respectivamente, y deberían estar en tratamiento estable con una estatina por al menos 4 semanas, manteniendo un nivel de C-LDL menor de 100 mg/dl con una estatina máximamente tolerada (18). El desenlace de eficacia primario fue el tiempo al primer evento de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria de emergencia o electiva u hospitalización por angina inestable (18). El estudio incluyó 13,816 pacientes y se proyectó que tuviera una duración media de la terapia de 3 años. En un comunicado de prensa, AstraZeneca, la empresa que mercadea Epanova™, la marca de ácidos omega-3 carboxílicos, de fecha 13 de enero de 2020, anunció que un comité independiente de monitorización de datos recomendó descontinuar el estudio debido a la baja probabilidad de que la terapia con ácidos omega-3 carbóxilicos demostrara algún beneficio en los pacientes con dislipidemia mixta y alto riesgo cardiovascular estudiados (19).

En fecha reciente, se publicaron los resultados del estudio REDUCE-IT (15). Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo que envolvió 8,179 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con diabetes y otros factores de riesgo, que estaban recibiendo terapia con estatina y que tenían un nivel de triglicéridos en ayunas de 135 a 499 mg/dl y un nivel de C-LDL de 41 a 100 mg/dl (15). El 70.7% de los pacientes tenía enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y el resto tenia diabetes y al menos un factor de riesgo cardiovascular mayor (15). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 g de icosapent etil (un etil éster de EPA altamente purificado y estable) dos veces al día (dosis diaria total de 4 g) o placebo. El desenlace primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, revascularización coronaria o angina inestable. El desenlace secundario clave fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal o ACV no fatal. Los pacientes fueron seguidos por 4.9 años. La terapia con icosapent etil redujo el desenlace primario en un 25% (HR, 0.75; 95% CI, 0.68 a 0.83; p<0.001). El NNT fue de 24 (15). El desenlace secundario clave fue reducido en un 24% en el grupo que recibió tratamiento con icosapent etil (HR, 0.74; 95% CI, 0.65 to 0.83; p<0.001), con un NNT de 28 (15). La tasa de muerte cardiovascular fue significativamente menor en el grupo de icosapent etil que en el grupo placebo (HR, 0.80; 95% CI, 0.66 to 0.98; P=0.03). El estudio concluyó que en pacientes con triglicéridos elevados a pesar del uso de estatinas, el riesgo de eventos isquémicos, incluyendo muerte cardiovascular, fue significativamente menor dentro de aquellos que recibieron 2 g de icosapent etil dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron placebo (15).

En función de la evidencia acumulada hasta el momento y en particular de los resultados de los estudios ACCORD y REDUCE-IT, las guías para el manejo de las dislipidemias de la *European Society of Cardiology* y de la *European Atherosclerosis Society* recomiendan que en pacientes con hipertrigliceridemia (niveles de triglicéridos mayores de 200 mg/dl) el tratamiento con una estatina representa la primera opción para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en in-

dividuos de alto riesgo (20). En pacientes con alto riesgo o mayor con niveles de triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl a pesar del tratamiento con una estatina debería considerarse la terapia combinada de una estatina con icosapent etil, 2 gramos dos veces al día (20). En pacientes en prevención primaria y en pacientes con alto riesgo que están en meta de C-LDL con triglicéridos mayores de 200 mg/dl, el uso de fenofibrato o bezafibrato puede ser considerado en combinación con una estatina (20).

Los resultados del estudio REDUCE-IT son diferentes a los de otros estudios con ácidos grasos omega-3

Hasta el momento, además del estudio STRENGHT, aún no publicado pero que como se mencionó fue descontinuado por la baja probabilidad de que la terapia con ácidos omega-3 carboxílicos arrojara resultados positivos (19), hay once estudios publicados que han evaluado la eficacia de la terapia con ácidos grasos omega-3 sobre desenlaces cardiovasculares; estos son el GISSI-P, JELIS, GISSI-HF, OMEGA, Alpha-Omega, SU.FOLOM3, ORIGIN, Risk and Prevention, VITAL, ASCEND y REDUCE-IT (21). De estos estudios, solo tres (GISSI-P, JELIS y REDUCE-IT) demostraron tasas significativamente menores del desenlace cardiovascular primario en el grupo de pacientes que recibió terapia con ácidos grasos omega-3 versus placebo (21).

En el estudio GISSI-P *(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico Prevenzione trial)* se incluyeron 11.324 pacientes con un infarto del miocardio reciente (≤3 meses) y se demostró que la suplementación dietaria con 1 gramo/día de ácidos grasos omega-3 (850-882 mg de EPA y DHA en una proporción promedio de 1:2) por 3.5 años llevó a una reducción significativa en el desenlace primario de muerte por toda causa, infarto del miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, comparado con controles (radio de riesgo, 0.86; 95% CI, 0.74-0.99) (22). El beneficio fue atribuído a disminución en el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por toda causa (en un 30% y 20%, respectivamente) al igual que la de muerte súbita en un 45% (22).

El JELIS *(Japan EPA Lipid Intervention Study)* fue un estudio de etiqueta abierta de 18,645 pacientes con colesterol total ≥251 mg/dl con un seguimiento medio de 4.6 años, que encontró que la terapia con icosapent etil (1.8 gramos por día) más una estatina redujo significativamente el riesgo de eventos coronarios (HR, 0.81; 95% CI 0.69-0.95) comparado con la monoterapia con una estatina. Los pacientes en el JELIS con triglicéridos elevados (≥150 mg/dl) y C-HDL bajo (<40 mg/dl) tuvieron el más alto riesgo de eventos coronarios y la mayor reducción en la tasa de eventos asociada con el tratamiento con icosapent etil (HR, 0.47; 95% CI, 0.23-0.98) (23).

Una diferencia importante entre el REDUCE-IT y el JELIS con el resto de los estudios que no mostraron reducción en los desenlaces cardiovasculares evaluados, fue la dosis de ácidos grasos omega-3 administrada. Como se mencionó, la dosis de icosapent etil en el REDUCE-IT y el JELIS fue de 4 gramos/día y de 1.8 gramos/día, respectivamente, mientras que la dosis de ácidos grasos omega-3 fue igual o menor de 850 mg/día en los otros grandes estudios publicados (21). La dosis de 1 gramo/día o menor de ácidos grasos omega-3 generalmente no afecta los lípidos o tiene solo un efecto mínimo sobre los triglicéridos. Es importante señalar que el JELIS fue realizado en población japonesa, la cual tiene un mucho mayor consumo dietario de pescado graso comparado con poblaciones que consumen una típica dieta occidental. Esto podría sugerir que los pacientes occidentales pueden requerir dosis mayores de EPA, como las usadas en el estudio REDUCE-IT, para lograr reducciones significativas de los desenlaces cardiovasculares con el tratamiento (21). Sin embargo, el estudio STRENGHT, que no fue capaz de demostrar una reducción de eventos cardiovasculares de ácidos grasos omega-3 carboxílicos, usó una dosis de 4 gramos/dia de los mismos (19).

El icosapent etil, una forma pura esterficada de EPA, fue usado en dos de los tres estudios que fueron exitosos (JELIS y REDUCE-IT) (15, 23). Los otros estudios usaron formulaciones combinando EPA y DHA en varias concentraciones. Se desconoce a qué grado estas diferencias en la formulación son responsables de las inconsistencias en los desen-

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dr. Yulino Castillo-Ricart / Dra. Gabriela Báez Castillo

laces cardiovasculares a través de estos estudios. Aunque EPA y DHA comparten muchos efectos biológicos, se han informado algunas diferencias (21). Es tentador asumir que el efecto reductor de triglicéridos del icosapent etil explica sus beneficios cardiovasculares. Sin embargo, el REDUCE-IT evaluó pacientes con niveles de triglicéridos basales tan bajos como 135 a 150 mg/dl y el estudio mostró evidencia de que la reducción de triglicéridos no explica completamente los beneficios cardiovasculares del icosapent etil (15). En primer lugar, el *hazard ratio* para el desenlace primario asociado con icosapent etil versus placebo fue similar en subgrupos definidos por niveles basales de triglicéridos, independientemente de si los puntos de corte fueron 150 o 200 mg/dl. En segundo lugar, los beneficios del tratamiento no fueron influenciados por que los pacientes alcanzaran niveles de triglicéridos menores de 150 mg/dl durante el tratamiento (15). Aunque se necesita un análisis más detallado, el análisis actualmente disponible apoya la conclusion de que la reducción de triglicéridos no es el único mecanismo responsable de la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes que participaron en el REDUCE-IT. Una conclusión similar se encontró en un análisis post hoc del estudio JELIS (24). Estudios de icosapent etil en pacientes con triglicéridos ≥200 mg/dl han mostrado que este tratamiento condujo a una mejoría en los niveles de varios biomarcadores aterogénicos, incluyendo apolipoproteína B, colesterol de VLDL, fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas, colesterol de partículas remanentes y apolipoproteína C-III (21). Además, estudios pre-clínicos han descrito otros efectos benéficos de los ácidos grasos omega-3 que se podrían traducir en reducciones en las tasas de eventos clínicos, como mejoría de la función endotelial y de la disponibilidad del óxido nítrico, reducción de citokinas y enzimas inflamatorias, reducción de la activación de las plaquetas y estabilización de la placa aterosclerótica (21). Se piensa que las propiedades favorables de los omega-3 son dosis dependientes en términos de sus efectos sobre lípidos, inflamación trombosis y función endotelial. Solo los efectos anti-arrítmicos son vistos a las dosis menores (25). Nos parece interesante señalar que con 4 gramos/día de la combinación de DHA + EPA en pacientes con triglicéridos mayores de 500 mg/dl los niveles de apoB permanecen relativamente sin cambios y el C-LDL aumenta, mientras que los niveles de apoB se reducen y los de C-LDL no se modifican con EPA "puro", es decir, con icosapent etil (25). Se ha comentado que la reducción de un 9% en la concentración de la apoB que ocurrió bajo la terapia con icosapent etil en el estudio REDUCE-IT no fue una reducción trivial o no significativa y que tuvo un rol importante en la disminución de eventos cardiovasculares en este estudio (25).

Metas lipídicas a perseguir en pacientes con dislipidemia diabética

En pacientes con dislipidemia diabética nos planteamos la consecusión de las siguientes metas lipídicas, utilizando los mismos niveles de riesgo propuestos por la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE), pero con la adición de metas para el colesterol remanente y modificación de las metas de apoB, las cuales corresponden a las percentilas de población equivalentes a los valores seleccionados para C-LDL y para C-no-HDL (4, 26-28) :

• En pacientes diabéticos con nivel de riesgo alto (sin factores de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular y/o menores de 40 años de edad):
- C-LDL <100 mg/dl.
- C-no-HDL <130 mg/dl.
- Colesterol remanente <30 mg/dl (ayunas) o <35 mg/dl (no en ayunas).
- Triglicéridos <150 mg/dl.
- ApoB <75 mg/dl.

• En pacientes diabéticos con nivel de riesgo muy alto (con al menos un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular, como hipertensión arterial, historia familiar, C-HDL bajo, tabaquismo o enfermedad renal crónica en estadío 3 o 4):
- C-LDL <70 mg/dl.
- C-no-HDL <100 mg/dl.
- Colesterol remanente <30 mg/dl (ayunas) o <35 mg/dl (no en ayunas).

- Triglicéridos <150 mg/dl.
- ApoB <65 mg/dl.

• En pacientes diabéticos con nivel de riesgo extremo (con enfermedad cardiovascular clínica establecida):
- C-LDL <55 mg/dl.
- C-no-HDL <80 mg/dl.
- Colesterol remanente <30 mg/dl (ayunas) o <35 mg/dl (no en ayunas).
- Triglicéridos <150 mg/dl.
- ApoB <50 mg/dl.

Estrategia farmacológica hipolipemiante para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en la diabetes tipo 2

La estrategia farmacológica hipolipemiante para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en la diabetes tipo 2 que se plantean los autores es la siguiente (4, 13):

1) En primer lugar, reducir el número de lipoproteínas aterogénicas, logrando las metas propuestas para C-LDL, C-no-HDL y apoB, de acuerdo con la categoría de riesgo en la que se encuentre el paciente. Para ello tenemos las siguientes opciones: a) Terapia de moderada a alta intensidad con una estatina, b) Inhibición dual del colesterol (combinación de una estatina con ezetimiba), y c) Combinación de una estatina y ezetimiba con un inhibidor de la PCSK9.

2) En segundo lugar, corregir la dislipidemia aterogénica al reducir la concentración de triglicéridos. Esto toma particular relevancia en aquellos pacientes que habiendo alcanzado un número adecuado de lipoproteínas aterogénicas con las opciones terapéuticas previamente señaladas, persisten con triglicéridos iguales o mayores de 200 mg/dl y C-HDL menor de 40 mg/dl. Para ello tenemos las siguientes opciones: a) añadir fenofibrato a la terapia, y b) añadir icosapent etil. En algunos casos se podría considerar la terapia combinada de una estatina y ezetimiba (acompañada o no de un inhibidor de la PCSK9) con fenofibrato y/o icosapent etil.

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dr. Yulino Castillo-Ricart / Dra. Gabriela Báez Castillo

Referencias bibliográficas

1. *Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R. Lipids and lipid management in diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014;28:325-338*
2. *Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. Can J Diabetes. 2020;44:53-60*
3. *Sillars A, Sattar N. Management of lipid abnormalities in patients with diabetes. Curr Atheroscler Rep 2019;21:147*
4. *Castillo-Núnez Y, Aguilar-Salinas CA, Mendivil-Anaya CO, Rodríguez M, Lyra R. Consenso del Grupo de Tareas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el diagnóstico y manejo de la dislipidemia diabética. Rev ALAD 2018;8:118-140*
5. *Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-2267*
6. *Parish S, Tomson J, Wallendszus K, et al. Effects of extended release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med 2014;371:203-212*
7. *Goto T. A review of the studies on food-derived factors which regulate energy metabolism via the modulation of lipid-sensing nuclear receptors. Biosci Biotechnol Biochem. 2019;83:579-588*
8. *Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPARα modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. Curr Atheroscler Rep 2020;22:5*
9. *Brea A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, Mantilla T, Pedro-Botet JC, Pintó X; en nombre del Foro de la Dislipemia Aterogénica. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo. Clin Investig Arterioscler 2016;28:295-301*
10. *Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C,*

Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-1861

11. *ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574*
12. *Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, et al. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. JAMA Cardiol 2017;2:370-380*
13. *Castillo Núñez Y, Castillo Ricart Y, Báez Castillo G. Hipercolesterolemia en la diabetes mellitus tipo 2: La visión de las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) contrastada con la del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA). Hormonas (Archivos Dominicanos de Endocrinología) 2019;10:28-35*
14. *Florentin M, Kostapanos MS, Anagnostis P, Liamis G. Recent developments in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia: what's the current state of the art?. Expert Opin Pharmacother 2020;21:107-120*
15. *Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al. Cardiovascular risk reduction with Icosapent Ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22*
16. *Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil – how does it reduce plasma triglycerides?. Biochim Biophys Acta 2012;1821:843-851*
17. *ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmen A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1540-1550*
18. *Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Pedersen TR, Ridker PM, Ray K, Karlson BW, Lundström T, Wolski K, Nissen SE. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. Clin Cardiol 2018;41:1281-1288*
19. *AstraZeneca press release, January 13, 2020. Disponible en:https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/update-on-phase-iii-strength-trial-for-epanova-in-mixed-dyslipidaemia-13012020.html*
20. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-188*
21. *Baum SJ, Scholz KP. Rounding the corner on residual risk: Implications of REDUCE-IT for omega-3 polyunsaturated fatty acids treatment in secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Clin Cardiol 2019;42:829-838*
22. *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet 1999;354:447-455*
23. *Yokoyama M, Origasa H, Massuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicospentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090-1098*
24. *Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Atherosclerosis 2008;200:135-140*
25. *Bittner VA, Jacobson JA, Ballantyne CM, Guyton JR. JCL roundtable: omega-3 fatty acids and cardiovascular outcomes. J Clin Lipidol 2020;14:4-15*
26. *Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H,*

Bruckert E, Watts GF, Sypniewska G, Wiklund O, Borén J, Chapman MJ, Cobbaert C, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Pulkki K, Kronenberg F, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Langlois M; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 2016;37:1944-1958

27. *Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bush MA, DeFronzo RA, Garber JR, Garvey WT, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Perreault L, Rosenblit PD, Samson S, Umpierrez GE. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. Endocr Pract 2020;26:107-139*
28. *de Graaf J, Couture P, Sniderman AD. ApoB in clinical care. de Graaf J, Couture P, Sniderman AD, eds. Springer Media, The Netherlands, 171-173, 2015*

Por: Dr. Yulino Castillo Núñez / Dr. Yulino Castillo-Ricart / Dra. Gabriela Báez Castillo

Fragilidad ósea: la complicación ignorada de la diabetes

Camila Romero-Díaz[1], Daniela Duarte-Montero[1], Carlos O Mendivil[1,2]
1. Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia
2. Fundación Santa Fe de Bogotá, Sección de Endocrinología, Bogotá, Colombia

Autor de correspondencia:
Carlos O. Mendivil
Facultad de Medicina, Universidad de los Andes
Carrera 7 No 116-05, Of. 413, Bogotá, Colombia
carlosolimpo@gmail.com o cmendivi@uniandes.edu.co

Existe una fuerte interacción entre la acción insulínica y el metabolismo del hueso (1), por tal motivo, tanto la diabetes tipo 1 (DT1) como la diabetes tipo 2 (DT2) se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar fracturas. Sin embargo, los mecanismos de afectación ósea varían entre ambos tipos de diabetes, y no siempre involucran una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (2). En pacientes con DT1 comparados con controles sanos, se ha observado una menor DMO, mientras que en pacientes con DT2, varios estudios muestran una DMO igual o mayor que controles sin diabetes (2-4).

Fisiopatología de la afectación ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), los pacientes con DT1 suelen presentar una DMO significativamente menor que controles sin diabetes apareados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) (5). La DT1 se caracteriza por una deficiencia casi absoluta de insulina (6), hormona que actúa como potente anabólico no solo en hepatocitos, adipocitos y miocitos, sino también en osteoblastos (4). La insulina estimula la mitosis e inhibe la apoptosis de los osteoblastos (4), además de evitar el efecto nocivo que la hiperglucemia ejerce sobre la formación de hueso (7). Por tal motivo, la insulinopenia y la consecuente catabolia que caracterizan a la DT1, propician la pérdida de masa ósea.

Específicamente, osteoblastos inmaduros de ratón expresan receptores de insulina y la estimulación de dichos receptores promueve su proliferación y diferenciación (4,8). Los osteoblastos maduros en cultivo, también expresan receptores de insulina (9). Las principales vías de señalización mediante las cuales la insulina ejerce su acción en osteoblastos son: 1. La inactivación de p27, una molécula que impide la proliferación de las células osteoblásticas al inhibir CDKs (cyclin-dependent kinases) (Figura 1) (10), 2. Activación de PI3K (fosfatidilinositol 3-kinasa), que culmina en la fosforilación e inactivación de la proteína proapoptótica BAD (Figura 2) (11, 12), y 3. Estimulación de la vía de señalización del receptor de IGF-1 (IGFR1), que media los efectos anabólicos de la insulina en el hueso (1). Adicionalmente, el déficit de insulina ocasiona bajos niveles locales de IGF-1, que a su vez se asocian con el desarrollo de fragilidad ósea en pacientes con DT1 (1). Por último, se ha demostrado que la terapia intensiva con insulina en los pacientes con DT1 estabiliza la masa ósea al restaurar, cuando menos parcialmente, el tono anabólico del hueso (13).

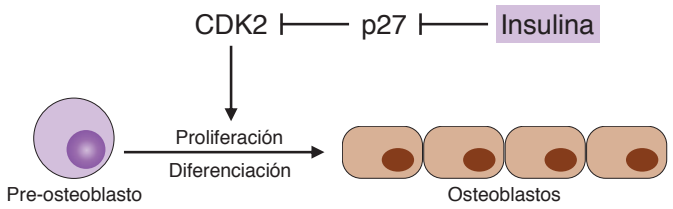


Figura 1. La insulina potencia la diferenciación de precursores osteoblásticos a osteoblastos maduros. La señalización insulínica termina por inhibir la proteína p27. Al perder la inhibición por p27, la kinasa dependiente de ciclinas CDK2 promueve la progresión del ciclo celular, induciendo proliferación y diferenciación de pre-osteoblastos.

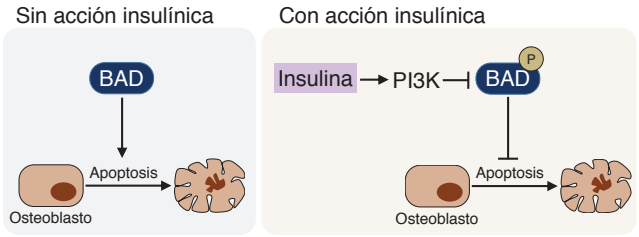


Figura 2. La insulina evita la apoptosis de los osteoblastos, al bloquear la acción de la proteína Bcl-associated apoptosis promoter (BAD). En ausencia de señalización insulínica, BAD induce apoptosis de los osteoblastos. Al activarse en los osteoblastos la señalización de insulina, se activa la fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K, que a su vez fosforila e inhibe a BAD, impidiendo la apoptosis.

La hiperglucemia per se también puede afectar negativamente la calidad del hueso. La glucosilación no enzimática consiste en la adición de moléculas de glucosa a proteínas, fosfolípidos y ácidos nucleicos, dando origen a los llamados productos finales de glucosilación avanzada (advanced glycation endproducts - AGEs) (14). Naturalmente, este proceso incluye también al colágeno tipo 1 del hueso y se acelera con la hiperglucemia (15). La acumulación de AGEs causa entrecruzamiento no enzimático del colágeno, lo que aumenta su fragilidad al disminuir la capacidad de los osteoblastos de unirse a la matriz extracelular (Figura 3) (16). También se altera la mineralización del hueso como resultado de un deterioro en la acción de la fosfatasa alcalina (16). Cuando los AGEs se unen a su receptor (RAGE), expresado en las células óseas humanas, inducen activación del factor de transcripción nuclear kappa-B (NF-kB) en los osteoclastos, aumentando la expresión de citocinas inflamatorias y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (17). Los altos niveles de citocinas proinflamatorias también activan la osteoclastogénesis e inhiben la osteoblastogénesis (18,19). Así, la acumulación de AGEs en el hueso de los pacientes con diabetes, promueve la inflamación crónica y la resorción ósea.

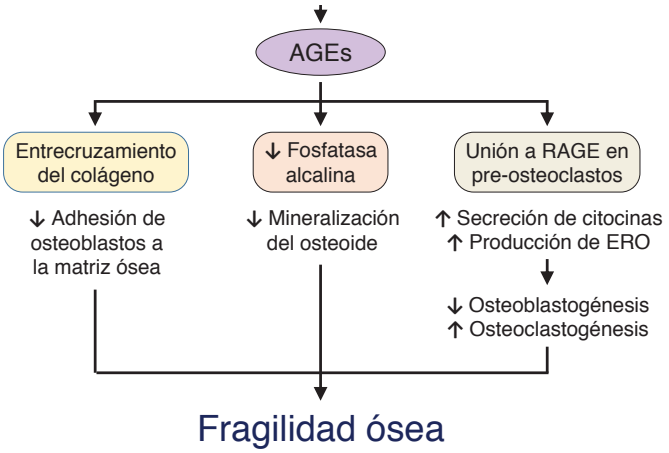


Figura 3. Vías mediante las cuales la hiperglucemia conduce directamente a fragilidad ósea.

Ante la destrucción autoinmune del páncreas endocrino, la insulina no es la única hormona que se encuentra deficiente, también existe una disminución de las hormonas co-secretadas con la insulina como la amilina. Dentro de las acciones de la amilina se encuentran la inhibición de los osteoclastos y la estimulación los osteoblastos (20). Esto sugiere que el déficit de amilina también podría afectar la DMO en pacientes con DT1.

Los biomarcadores de formación y resorción evidencian que la remodelación ósea está alterada en la DT1. Maggio et al, demostraron que los niveles de osteocalcina (un marcador de formación ósea), están disminuidos en pacientes con DT1 en edad puberal, comparados con controles sanos (21). De igual manera, los niveles de telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (CTx, un marcador de resorción ósea), se encuentran disminuidos en estos pacientes. Tanto osteocalcina como CTx exhibieron una correlación negativa con los niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), sugiriendo un recambio óseo alterado en pacientes con DT1 pobremente controlada.

Por: Camila Romero-Díaz1, Daniela Duarte-Montero1, Carlos O Mendivil1,2

Fisiopatología de la afectación ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Como se mencionó antes, los pacientes con DT2 presentan niveles de DMO iguales o mayores que personas sin diabetes, pero aún así tienen un mayor riesgo de fracturas. Esto es lo que se conoce como "la paradoja diabética de la fragilidad ósea", y sugiere que otros factores independientes de la DMO pueden ser determinantes del riesgo de fracturas. Por ese motivo The National Bone Health Alliance propuso que el diagnóstico de la osteoporosis se base en varios determinantes de fortaleza ósea, como cambios en la microestructura trabecular o la porosidad del hueso cortical además de la DMO, pues todos impactan el riesgo de fracturas (22). Por ejemplo, se ha identificado mediante imágenes de tomografía computarizada periférica cuantitativa de alta resolución (HR-pQCT), que mujeres postmenopáusicas con DT2 tienen mayor porosidad del hueso cortical (23). Dicha característica es un determinante de menor fortaleza ósea y por tanto de fracturas por fragilidad en esta población (24).

La DT2 se caracteriza por resistencia a la insulina y frecuentemente hiperinsulinemia. Sin embargo, el hueso del paciente con DT2 también es resistente a la insulina, y la hormona no ejerce plenamente su efecto anabólico. Existe una relación inversa entre la fortaleza ósea del cuello del fémur, dada por los índices de compresión, impacto y torsión calculados utilizando la DMO, y el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) de resistencia a la insulina (25). Adicionalmente, los mecanismos de lesión ósea mediada por hiperglucemia como los AGEs y RAGEs actúan en los pacientes con DT2, tal como lo hacen en los pacientes con DT1 (26).

El hueso como órgano endocrino

Por muchos años se ha entendido el hueso como un órgano principalmente estructural, y la osteoporosis se ha abordado en asocio con la deficiencia de estrógenos, alteraciones del metabolismo mineral y el envejecimiento; pero aislada del metabolismo energético. Desde hace aproximadamente 15 años, el hueso ha emergido como un órgano con función endocrina, capaz de secretar factores que participan en procesos metabólicos locales y sistémicos (27). Algunas de estas hormonas, involucradas especialmente en el control del apetito y la homeostasis de la glucosa son la osteocalcina, la lipocalina y la esclerostina.

Osteocalcina

La osteocalcina es una proteína de 49 aminoácidos con un peso molecular de 5.8 KDa, codificada por el gen BGLAP, localizado en el cromosoma 1 de los humanos (28,29). Osteocalcina funciona como marcador osteoblástico específico, ya que es producida exclusivamente por los osteoblastos y constituye una de las principales proteínas no colágenas de la matriz extracelular ósea (30). Para ejercer su función, la osteocalcina se une al receptor acoplado a proteína G Gprc6a, que se expresa en osteoblastos, miocitos y adipocitos (29). Estudios en ratones han encontrado que la osteocalcina podría tener efectos metabólicos positivos. Por ejemplo, en un estudio en modelo animal se evidenció que al administrar osteocalcina exógena, los ratones tenían una mejor tolerancia a la glucosa y aumentaban tanto la sensibilidad como la secreción de insulina, dado por un aumento en el número de células beta pancreáticas (31). Adicionalmente osteocalcina ejerce acciones sobre el metabolismo del músculo esquelético: el tratamiento con osteocalcina de ratones Ocn -/-, mejoró la capacidad de ejercicio aumentando la expresión de los transportadores de ácidos grasos y de glucosa (32). La evidencia más específica de la relación entre osteocalcina y homeostasis de la glucosa en humanos, procede de un estudio en hombres en el que se resecaron osteomas osteoides productores de la hormona. Es notable que la resección del tumor no sólo llevó a disminución significativa de los niveles de osteocalcina, sino también a un aumento simultáneo de la glucemia (33).

Lipocalina

La lipocalina (también llamada lipocalina 2) es una hormona de 181 aminoácidos y 25 KDa de peso, secretada principalmente por osteoblastos y en menor medida por adipocitos y

hepatocitos (34). La adición de lipocalina a cultivos de adipocitos 3T3L1 aumenta la expresión del factor de transcripción PPAR gamma, y la oxidación de ácidos grasos (35). En modelos murinos, lipocalina suprime el apetito al atravesar la barrera hematoencefálica y activar los receptores de melanocortina (MC4R) del núcleo paraventricular del hipotálamo (34). Además de esto, aumenta la secreción y la sensibilidad a la insulina, al igual que la tolerancia a la glucosa (34) (Figura 4). Sin embargo, la función de esta osteokina en humanos es aún controversial, ya que se encuentra elevada en pacientes con obesidad y DT2, por lo que podría simplemente constituir un marcador de inflamación (36). En mujeres con peso normal (pero no en mujeres obesas), la administración de una dieta rica en grasas aumentó la respuesta postprandial de lipocalina, así como la oxidación de macronutrientes y el gasto energético total (35), lo que sugiere que el aumento postprandial de lipocalina es un mecanismo homeostático que se altera en la obesidad.

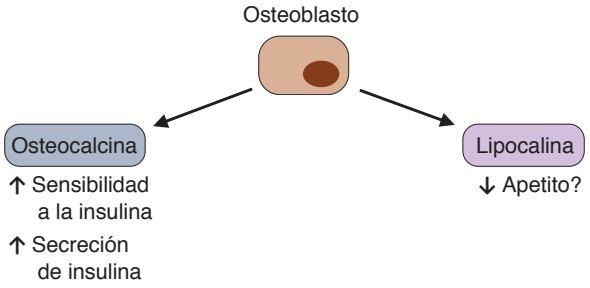


Figura 4. Efectos de osteocalcina y lipocalina sobre el metabolismo corporal.

Esclerostina

La esclerostina es una glicoproteína de 190 aminoácidos y 21.5 KDa de peso, codificada por el gen SOST y producida por los osteocitos. La secreción de esclerostina aumenta con la inmovilización y disminuye con la aplicación de peso sobre el hueso (37). Esclerostina impide el sobrecrecimiento de la masa ósea, al actuar como antagonista de la vía de señalización WNT-beta catenina e inhibir la diferenciación de los osteoblastos (27). Se une a LRP5/6, correceptor del receptor Frizzled, impidiendo que Frizzled se una a su ligando WNT1 y por tanto evitando la formación del complejo que estabiliza a la beta catenina (Figura 5) (38). La beta catenina es un factor de transcripción necesario para el funcionamiento de los osteoblastos, que además modula la señalización hepática de insulina y la producción de glucosa (39). De tal manera que la esclerostina se puede entender como un elemento de retroalimentación negativa que impide la transcripción de los factores necesarios para la formación del hueso. Se ha demostrado que existe una relación positiva entre los niveles séricos de esclerostina y la resistencia a la insulina, lo cual resulta en una menor calidad ósea en los pacientes con DT2 (40). A partir del mecanismo de acción de esta hormona, se ha contemplado la opción de utilizar anticuerpos monoclonales anti-esclerostina (romosozumab) en el manejo terapéutico de la osteoporosis. Los estudios de este medicamento muestran normalización de la masa y optimización de la arquitectura y fortaleza óseas (37). En el estudio FRAME (The Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis), el tratamiento con romosozumab redujo el riesgo de fracturas y aumentó la DMO de mujeres con osteoporosis (41). Este medicamento fue aprobado en el 2019 por la FDA y la Comisión Europea para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo alto de fracturas.

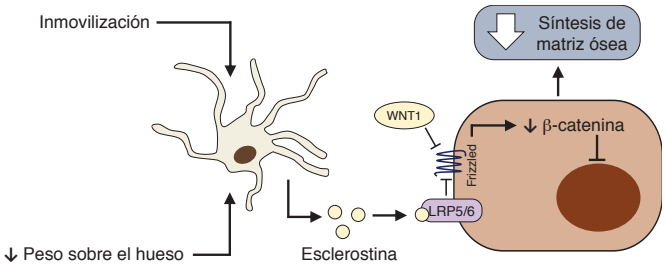


Figura 5. Efecto de esclerostina sobre el hueso. La inmovilización promueve la producción de esclerostina por los osteocitos, mientras que la aplicación de peso sobre el hueso la impide. La esclerostina secretada se une al receptor LRP5/6 en osteoblastos, impidiendo que se una al receptor Frizzled y evitando que se forme un complejo LRP5/6-Frizzled-Wnt-1. Al perderse la señalización de esta vía, bajan los niveles citoplásmicos de beta-catenina y esta no ingresa al núcleo a promover la expresión de genes involucrados en la producción de matriz ósea. Así, esclerostina reduce la producción de matriz ósea.

Por: Camila Romero-Díaz1, Daniela Duarte-Montero1, Carlos O Mendivil1,2

Evidencia del impacto de la diabetes tipo 1 sobre la calidad del hueso

El impacto de la diabetes sobre la DMO depende del tipo específico. Un estudio transversal evaluó la DMO del radio en una medición basal y 12 años después, en 109 pacientes con DT1 (n=46) o DT2 (n=63). Al final del seguimiento se estudiaron 35 pacientes (de 66 sobrevivientes), 16 con DT1 y 19 con DT2. En los pacientes con DT1 se observó un descenso proporcional a lo esperable para el tiempo transcurrido, mientras que en los pacientes con DT2 la tasa de pérdida fue inferior a lo esperado (42). Lo anterior evidencia un comportamiento diferencial, acorde a lo esperable dadas las particularidades fisiopatológicas mencionadas previamente.

Los pacientes con DT1 tienen un riesgo incrementado de fractura que no sólo se debe a las alteraciones en la DMO. Un estudio transversal reclutó 75 pacientes entre los 12 y 45 años de edad con DT1 (media de duración 14.6 +/- 6.6 años) y 140 controles apareados por sexo, edad e IMC. Los pacientes con DT1 presentaron una DMO significativamente menor en cuerpo total y columna lumbar. Otros predictores de baja DMO fueron mal control glucémico, bajo nivel de actividad física, bajos niveles de IGF-1, bajo porcentaje de grasa (en mujeres), altos niveles de fosfatasa alcalina (en hombres) y presencia de enfermedad celíaca (43).

En un metaanálisis de 16 estudios en adultos con DT1, se encontró una modesta diferencia en la DMO versus personas sin diabetes, de -0.055 g/cm2 en cuello de fémur (44). En el mismo análisis, la diferencia para columna lumbar no fue significativa, indicando que los cambios en la DMO no pueden explicar por sí solos el incremento en el riesgo de fractura de dos (hombres) y cuatro (mujeres) veces en estos pacientes (45).

Un estudio reciente en hombres y mujeres con DT1, halló valores de DMO disminuida en cuello de fémur y cadera total únicamente en mujeres posmenopáusicas (46), lo cual habla de una diferencia marcada en los cambios de la DMO según el sexo, además del efecto hormonal de la menopausia. Teniendo en cuenta las particularidades de la salud ósea en las mujeres, se han estudiado las características del hueso en mujeres posmenopáusicas con DT1.

Un estudio de corte transversal (47) evaluó la DMO en antebrazo, columna, fémur y cuerpo total, así como biomarcadores de remodelación ósea en mujeres pre y posmenopáusicas con DT1, DT2 y controles sin diabetes. Respecto a las mujeres control premenopáusicas, se encontró una DMO disminuida en mujeres con DT1 pre y posmenopáusicas, así como en mujeres posmenopáusicas de los 3 grupos. Los marcadores de remodelación ósea se encontraban elevados en mujeres posmenopáusicas, y entre ellas, las pacientes con DT1 tenían valores más elevados que aquellas con DT2. Lo que reafirma que el efecto de la menopausia sobre DMO y recambio óseo es mayor en las pacientes con DT1 y menor en las pacientes con DT2.

¿Cuándo se manifiestan los efectos óseos de la diabetes tipo 1?

En un estudio que incluyó 99 pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de DT1 (48) no se alcanzaron a detectar diferencias en la DMO en el seguimiento durante el primer año de la enfermedad. Sin embargo, los marcadores de formación ósea osteocalcina y P1NP disminuyeron, mientras que el marcador de resorción ósea CTX se elevó significativamente. Lo anterior indica que desde muy temprano en la DT1 existen alteraciones marcadas del recambio óseo.

El estudio Canadiense de Longevidad en DT1 (49) investigó el efecto de la DT1 de larga data sobre DMO en 75 pacientes con el diagnóstico por más de 50 años y 75 controles apareados por edad y sexo. No se encontró una diferencia significativa en la DMO entre DT1 y controles, en columna lumbar, cadera total ni cuello de fémur. Los pacientes con DT1 cursaron con más fracturas por fragilidad. Esto parece indicar que en la DT1 de larga evolución, la DMO no se asocia con el riesgo de fracturas por fragilidad. Esta falta de asociación sugiere una calidad ósea alterada, probablemente como resultado de la afectación de la microarquitectura tisular del hueso.

Importancia del control glucémico

En un estudio longitudinal, Campos-Pastor et al. siguieron a 62 pacientes con DT1 antes y 7 años después de iniciar insulinoterapia intensiva. Se observó que la mejoría en el control glucémico estabilizó los valores de DMO, y redujo los niveles del marcador de resorción TRAP (fosfatasa alcalina resistente al tartrato), así como la PTH intacta circulante. La presencia de retinopatía fue un factor indicativo de progresión de osteopenia, independiente de la HbA1c (13).

Así mismo, el mal control glucémico durante la infancia repercute en menor calidad ósea manifiesta como una porosidad cortical aumentada y una disminución del número y densidad trabecular. Esto se demostró en un estudio realizado en niñas en dónde sólo se encontró una diferencia significativa en la microarquitectura cortical y trabecular entre las niñas con DT1 que tenían una HbA1c >8.5% (50).

Evidencia del impacto de la diabetes tipo 2 sobre la calidad del hueso

A pesar del aumento relativo de la DMO en la DT2, esto no se traduce en un menor riesgo de fracturas. Por el contrario, los pacientes con DT2 tienen un riesgo de fractura equiparable al de los pacientes con DT1. Se sabe que los mecanismos incluyen cambios en las propiedades mecánicas por glucosilación no enzimática, alteraciones del proceso de mineralización y formación de microdaños (26).

Los cambios macroscópicos que sufre el hueso en la DT2 se analizaron en un estudio de casos y controles en 80 mujeres posmenopáusicas con este tipo de diabetes. Además de la DMO, se evaluaron las características del hueso trabecular y cortical por medio de HR-pQCT y se realizó un análisis de la fuerza del hueso mediante μFEA (micro-Finite Elements Analysis) en el radio y tibia distales. Se compararon 4 categorías con 20 mujeres cada una: i. Con diabetes y con antecedente de fractura (D+Fr), ii. Con diabetes y sin antecedente de fractura (D-nFr), iii. Sin diabetes pero con antecedente de fractura (nD-Fr) y iv. Sin diabetes y sin antecedente de fractura (nD-nFr). Se encontró que las mujeres D-Fr presentaban una mayor heterogeneidad trabecular (+36.8%), una disminución de la densidad ósea cortical (p=0.011) y un volumen de poro cortical 67.8% mayor, que las D-nFr. En la comparación de las mujeres D-Fr versus nD-Fr, no hubo una diferencia significativa entre la DMO en columna lumbar, cadera total y radio distal, aunque si se observó una disminución relativa en la densidad trabecular en radio y tibia distales en el grupo D-Fr. También se evidenció un volumen de poro cortical mayor en las mujeres D-Fr (24).

Aunque los pacientes con DT2 tienen en promedio una DMO más alta que personas sin diabetes, los marcadores de resorción ósea guardan la misma correlación con la DMO que en la población general. En un estudio epidemiológico de 1499 pacientes con DT2, los marcadores de resorción ósea mostraron una relación negativa con la DMO en columna lumbar, cuello de fémur y cadera completa tanto en hombres como en mujeres (51).

Síndrome metabólico y densidad ósea

Un IMC aumentado es un factor protector contra la perdida ósea asociada a la edad, lo que se atribuye a la carga de peso a la que es sometido el hueso. No obstante, existe el interrogante sobre otros mecanismos presentes en la obesidad que pudiesen afectar negativamente el hueso (52). Un estudio de corte transversal investigó la asociación entre obesidad central, hiperinsulinemia y marcadores inflamatorios (PCR, fibrinógeno, PAI-1) con DMO vertebral y femoral y marcadores de recambio óseo en 114 mujeres postmenopáusicas con DT2. Las participantes se dividieron en 2 subgrupos de acuerdo al IMC: <=27 kg/m2 o >27 kg/m2. Las pacientes con IMC alto tuvieron niveles más bajos de marcadores de resorción, mayor DMO femoral, mayor insulinemia y marcadores inflamatorios más elevados. También se observó una asociación positiva entre la DMO femoral y el perímetro abdominal, los niveles de insulina y PAI-1 (53). Un IMC aumentado y la hiperinsulinemia aumentan la DMO al disminuir el recambio óseo (54), mientras que la inflamación crónica tiene un efecto resortivo en el hueso que favorece

Por: Camila Romero-Díaz1, Daniela Duarte-Montero1, Carlos O Mendivil1,2

la osteoporosis y fragilidad ósea (55). Por lo que se puede concluir que la DT2 tiene un efecto dual sobre el hueso siendo el efecto inhibitorio del recambio óseo el que predomina, explicando la DMO aumentada. Sin embargo y como veremos a continuación, ello no significa en absoluto que la DT2 proteja contra las fracturas.

Diabetes y riesgo de fractura

Los pacientes con diabetes tienen un riesgo incrementado de fractura, especialmente de cadera. En un meta-análisis de más de 140,000 pacientes, tener DT1 se asoció con un riesgo relativo de cualquier fractura de 3.16, siendo 3.78 para fracturas de cadera y 2.88 para fracturas vertebrales. Ambas asociaciones fueron significativas (45). En un estudio longitudinal de pacientes con DT1 de la llamada cohorte THIN *(The Health Improvement Network),* el incremento en el riesgo de fractura de cadera asociado a la edad ocurrió en promedio 10 años antes que en la población sin diabetes (56). En un meta-análisis similar, pero algo más antiguo y dedicado a DT2 (57), el riesgo de fractura de cadera relativo a la población sin diabetes fue 2.8 para hombres y 2.1 para mujeres, significativo en ambos casos. En el mismo estudio, la presencia de DT2 no se asoció a riesgo incrementado de fracturas en lugares diferentes a la cadera. Estos hallazgos han llevado a muchos investigadores a plantear la fractura de cadera como otra de las complicaciones crónicas de la diabetes, aunque aún no sea reconocida como tal (58).

En los segmentos anteriores revisamos los mecanismos que pueden alterar la integridad ósea en pacientes con DT1 o DT2. Si bien los pacientes con DT1 tienen una DMO significativamente menor que la población general de la misma edad, estudios observacionales han demostrado que ese déficit de masa ósea no explica completamente el riesgo incrementado de fractura (59). En los pacientes con DT2, lo paradójico es que la DMO está normal e incluso incrementada, sin embargo el riesgo de fractura es mayor que en la población sin diabetes. Dicho de otra forma, pacientes con DT2, especialmente de edad avanzada, se fracturan a T-scores mucho más altos que alguien de la misma edad pero sin diabetes. Un ejemplo revelador es el siguiente: el riesgo de fractura de cadera en una mujer con diabetes y un T-score para cuello de fémur de -1.9, es equivalente al de una mujer sin diabetes de la misma edad, pero con un T-score de -2.5 (59). Así, parece que factores como la calidad del hueso trabecular o la porosidad del hueso cortical juegan un papel relevante en la DT2 (60). El impacto de la DT2 sobre el riesgo de fractura es modulado por la raza, siendo mucho mayor en caucásicos que en personas de raza negra o hispánica (60). Por todo lo anterior, existen propuestas para estimar mejor el riesgo de fractura en pacientes con DT2, adicionando 10 años de edad en la herramienta FRAX si el paciente tiene diabetes, o reemplazando la artritis reumatoide en la herramienta FRAX por la presencia de diabetes (58-61).

A lo anterior debe adicionarse que el curso clínico después de una fractura es peor en pacientes con diabetes. Complicaciones como retraso en la cicatrización (62), infecciones (63) o mortalidad post-fractura (64), están marcadamente incrementadas en pacientes con diabetes, especialmente si están en mal control glucémico. Los pacientes con diabetes y fractura de cadera también experimentan una estadía hospitalaria más prolongada, y mayor frecuencia de eventos cardiovasculares post-cirugía por fractura de cadera (65).

Riesgo de fractura en la diabetes tipo 1

En un metaanálisis dedicado sólo a pacientes con DT1, el RR de cualquier fractura fue 4.1 en mujeres y 1.8 en hombres (45). Las complicaciones de la diabetes pueden influenciar el riesgo de fractura, así por ejemplo, la disminución de la visión secundaria a retinopatía causa propensión a caídas (66). La neuropatía también favorece el riesgo de caer por afectación en la sensibilidad y la propiocepción (67), mientras que la nefropatía puede llevar a hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal (68). Por su parte, las enfermedades autoinmunes asociadas a la DT1 tales como la enfermedad de Graves, la enfermedad celíaca o la artritis reumatoidea, pueden tener un impacto negativo sobre el hueso y se asocian con un riesgo aumentado de fractura (69).

Un estudio transversal, en el que participaron 101 pacientes con DT1 y 96 pacientes con DT2, mayores de 50 años, evaluó los predictores de fractura. Se encontró una asociación negativa entre niveles plasmáticos de esclerostina y riesgo de fractura en las personas con DT1. Este descubrimiento muestra la relevancia clínica que podría tener este marcador como predictor del riesgo de fractura, independiente de la DMO, en DT1 (70).

Riesgo de fractura en la diabetes tipo 2

Aún ajustando por DMO, en la DT2 el riesgo de fractura está aumentado respecto a los controles. Un estudio estimó que el riesgo de caída en pacientes con DT2 está aumentado 1.19 veces, el riesgo es hasta 2 a 3 veces mayor en aquellos pacientes que reciben insulina, con respecto los controles (71). Lo anterior podría atribuirse a la incidencia de hipoglucemias relacionadas con un estricto control glucémico y/o el uso de insulina, pero es escasa la evidencia que respalda esta hipótesis. Por ejemplo, en el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), en el cual se comparó el impacto sobre complicaciones de la DT2 del tratamiento intensivo con una meta de HbA1c <6.0% versus manejo convencional con meta de HbA1c entre 7.0 y 8.0%, la mayoría de episodios de hipoglucemia fueron leves y muy pocos terminaron en fracturas (72). Por el contrario, estudios observacionales han encontrado un riesgo aumentado de fractura en pacientes con DT2 y mal control glucémico (73). Parte de la dificultad para demostrar una asociación entre hipoglucemias y fracturas en DT2, puede deberse a la imposibilidad de obtener una glucometría en el momento inmediatamente previo a una caída. Un estudio reportó que la presencia de DT2 incrementa más el riesgo relativo de fractura entre los pacientes menores de 65 años (RR: 6.27) que en aquellos mayores de 65 años (RR: 2.22) (74). Esto puede deberse a que el riesgo absoluto ya está incrementado después de los 65 años porque estas personas tienen otros factores asociados a la edad.

Las complicaciones de la DT2 se han asociado también con un riesgo aumentado de fractura, pero la evidencia es más controversial que en DT1. Un estudio danés evalúo el riesgo de fractura en pacientes con DT2, encontrando que la retinopatía (OR=2.1), la nefropatía (OR= 2.0), la neuropatía (OR=1.9) e incluso las complicaciones macrovasculares (OR=1.9) se asociaban a un incremento en el riesgo de fractura. Sin embargo, tras el ajuste multivariado, estas estimaciones se atenuaron. Adicionalmente, se calculó que, respecto a personas sin diabetes, el riesgo de fractura de pacientes con múltiples complicaciones (OR=1.3) era tan solo ligeramente mayor que el de aquellos sin ninguna complicación (OR=1.13) (75). Así, más que tratarse de un efecto intrínseco de cada complicación, la presencia de complicaciones es un correlato del deterioro sistémico, que por supuesto también impacta en el hueso. Otros estudios han mostrado que aún después del ajuste, la nefropatía se asocia a un riesgo aumentado de fractura en DT2 (75). Así mismo, la neuropatía periférica en DT2 se asocia significativamente con el riesgo de fractura mediado por caídas (76). El riesgo de fractura también aumenta con una duración de la DT2 mayor a 10 años, independientemente del control glucémico (77).

El manejo farmacológico de comorbilidades como la hipertensión arterial puede tener tiene un impacto en el riesgo de fractura en estos pacientes. Un análisis post hoc de un ensayo clínico evidenció que la terapia con diuréticos tiazídicos, bloqueadores de canales de calcio o IECAS disminuyen el riesgo de fractura (HR: 0.97, p=0.04), siendo mayor el beneficio con las tiazidas que con los IECAS. Por otro lado, es controversial la relación entre la terapia antihipertensiva, especialmente con beta-bloqueadores, y la incidencia de caídas asociadas a ortostatismo (78).

¿Cómo afecta el tratamiento de la diabetes al hueso?

Metformina: La metformina es la primera línea de tratamiento para la DT2, y por tanto su impacto sobre el hueso es de primera relevancia. A nivel celular, estudios *in vitro* han encontrado que metformina es capaz de inducir en osteoblastos la diferenciación y la expresión de marcadores de osteogénesis como osteopontina, fosfatasa alcalina

Por: Camila Romero-Díaz1, Daniela Duarte-Montero1, Carlos O Mendivil1,2

y proteína morfogénica del hueso-2 (bone morphogenic protein-2 - BMP-2). Estos efectos están mediados por la activación de la kinasa dependiente de AMP (79). Varios ensayos clínicos y estudios observacionales de largo plazo han evaluado el impacto del consumo crónico de metformina sobre la DMO y el riesgo de fracturas en pacientes con DT2, hallando efectos neutros en general y ligeramente positivos en algunos estudios (80).

Sulfonilúreas: Si bien su uso ha decrecido en tiempos recientes, las sulfonilúreas siguen siendo parte importante del arsenal terapéutico para el manejo de la DT2 en muchos países. Estudios observacionales han encontrado un efecto neutro de las sulfonilúreas sobre biomarcadores de resorción ósea (81). Sin embargo es importante tener en cuenta que el uso de sulfonilúreas, especialmente a altas dosis, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia y potenciar el riesgo de caídas, que a su vez se asocian con fracturas (1).

Tiazolidinedionas (TZD): Después del retiro de rosiglitazona por aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, el uso de TZD se ha reducido marcadamente. Sin embargo, en varios países son parte importante del armamentario terapéutico contra la DT2. Al unirse y activar al receptor nuclear PPAR-gamma, las TZD inducen la diferenciación preferencial de células precursoras mesenquimales hacia adipocitos, y menos hacia osteoblastos (82). Un meta-análisis de mas de 25000 pacientes encontró que el uso de TZD se asociaba a un riesgo incrementado de fracturas, aunque sólo en mujeres. El riesgo no fue significativamente diferente entre rosiglitazona y pioglitazona, no varió con la edad y no se asoció con cambios en la DMO (83). Sin embargo un seguimiento del estudio ACCORD encontró que el riesgo de fractura regresaba a lo normal después de la suspensión del medicamento (84).

Inhibidores de DPP-4 (iDPP-4): Los iDPP-4 se han popularizado recientemente y son ampliamente empleados en el manejo de la DT2. Un meta-análisis de 28 ensayos clínicos que incluyeron cerca de 22000 pacientes, encontró un menor riesgo de fracturas entre usuarios de iDPP-4 (OR 0.60, IC95% 0.37–0.99) (85). Dado que sulfonilúreas y TZD podrían en teoría asociarse con un riesgo incrementado de fractura, los autores repitieron el análisis excluyendo los estudios que empleaban una sulfonilúrea o TZD como comparador, encontrando aún así una asociación negativa (OR 0.56, IC95% 0.33-0.93). El efecto de iDPP-4 sobre riesgo de fractura parece ser cuando menos neutral y probablemente favorable.

Agonistas de GLP-1 (aGLP-1): Los aGLP-1 tienen un lugar definido en las guías de manejo de la DT2, y su uso ha venido en expansión. Meta-análisis de estudios concebidos para demostrar control glucémico, han mostrado un efecto favorable o neutro de aGLP-1 sobre el riesgo de fracturas (86). Un estudio mecanístico muy interesante sometió a 37 mujeres con edad promedio de 46 años, a un proceso de pérdida de 12% del peso corporal mediante dieta, y después las aleatorizó a recibir liraglutida 1.8 mg/día o placebo durante un año (87). Durante el seguimiento se tomaron medidas para que la pérdida de peso en los dos grupos se mantuviera constante. Sorprendentemente, al final del seguimiento la pérdida de masa ósea fue 4 veces mayor en el grupo placebo que en el grupo de liraglutida, y el marcador de formación ósea P1NP incrementó sólo en el grupo de liraglutida. Así, los aGLP-1 podrían ayudar a prevenir la baja en la masa ósea asociada al descenso de peso, aunque los hallazgos deberán ser confirmados en estudios más grandes.

Inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2): Los iSGLT2 son la familia de antidiabéticos orales más recientemente incorporada a la práctica clínica, y han demostrado efectos positivos sobre varios desenlaces de interés en DT2. En el estudio CANVAS, un estudio de desenlaces cardiovasculares duros con el iSGLT-2 canagliflozina, se encontró un riesgo incrementado de fracturas, siendo la incidencia acumulada 4.0% en el grupo de canagliflozina versus 2.6% en el grupo placebo (88). El exceso de fracturas estuvo distribuido entre los miembros superiores e inferiores. Sin embargo al analizar todos los otros estudios con canagliflozina, no existió un exceso de fracturas respecto a los comparadores (1.7% con canagliflozina versus 1.5%

con comparadores, OR 1.09, IC95% 0.71-1.66) (88). En un meta-análisis posterior, que incluyó 20 estudios con los tres iSGLT-2 disponibles al momento (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina), la razón de riesgo global entre iSGLT-2 y comparadores fue 0.67 (IC95% 0.42-1.07), sin presentar diferencias marcadas entre los 3 agentes: canagliflozina 0.66 (0.37-1.19), dapagliflozina 0.84 (0.22-3.18) y empagliflozina 0.57 (0.20-1.59) (89).

Insulina: Aunque no se ha realizado un estudio dedicado específicamente al efecto de la administración de insulina sobre la salud ósea o el riesgo de fracturas, varios estudios observacionales han documentado que los usuarios de insulina tienen un mayor riesgo de fracturarse (80). Posibles factores contribuyentes son la mayor duración de la DT2 entre usuarios de insulina, la mayor frecuencia de complicaciones concomitantes, y el mayor riesgo de caídas asociadas a episodios de hipoglucemia (80). En un estudio de casos y controles con mas de 12000 participantes en España, el uso de insulina en condiciones de la vida real, se asoció con un riesgo incrementado de fractura, incluso después de ajustar por edad y duración de la diabetes (OR ajustado 1.63, IC95% 1.30–2.04) (90).

Cirugía bariátrica: Cada vez más la cirugía bariátrica se considera la primera opción de manejo en pacientes con DT2 en quienes la obesidad es el principal factor causal. Se ha demostrado consistentemente que las cirugías con carácter malabsortivo (particularmente la derivación biliopancreática), incrementan el riesgo de fractura; incluso cuando la comparación se hace con personas con el mismo grado inicial de obesidad, que no son sometidas a la cirugía (80). En un gran estudio de casos y controles anidado realizado en Canadá, el riesgo relativo de fractura de miembro superior (1.64, IC95% 1.40-1.93), columna vertebral (1.78, IC95% 1.08-2.93), y pelvis, cadera o fémur (2.52, IC95% 1.78-3.59), incrementó después de una cirugía bariátrica. Inesperadamente, el riesgo relativo de fractura distal de miembro inferior fue 0.66 (IC95% 0.56-0.78) (91). Similares resultados se hallaron en un estudio diferente realizado en Taiwán (92).

Difiere en algo el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con diabetes?

En general, la mayoría de las guías internacionales recomiendan seguir en pacientes con DT1 o DT2 el mismo algoritmo terapéutico que para pacientes con osteoporosis y sin diabetes (80), teniendo a los bifosfonatos como primera línea de tratamiento específico. En un subanálisis reciente de los resultados del estudio FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months, 3 años de duración), y de su extensión (7 años de seguimiento adicionales), se comparó la incidencia de fracturas en 266 pacientes con diabetes que recibieron denosumab y 242 pacientes con diabetes del mismo estudio, que recibieron placebo. La tasa acumulada de fracturas vertebrales fue dramáticamente inferior en el grupo de denosumab (1.6% versus 8.0% en el grupo placebo, RR: 0.20; IC 95% 0.07-0.61). Sin embargo, la incidencia de fracturas no vertebrales fue más alta en el grupo de denosumab (11.7% versus 5.9% en el grupo placebo, RR: 1.94; IC 95% 1.00-3.77) (93). Así, denosumab parece tener en pacientes con diabetes un efecto particularmente marcado sobre fracturas vertebrales, pero no sobre fracturas extravertebrales.

En pacientes con DT1 o DT2 hospitalizados por fractura, la recomendación es buscar el control glucémico con un esquema de insulinoterapia intensiva y suspender temporalmente otros medicamentos antidiabéticos diferentes a insulina (94).

Conclusión

La fragilidad ósea es una condición frecuente y subdiagnosticada en pacientes con diabetes. Existe evidencia fisiopatológica, clínica y epidemiológica que nos debe motivar a detectar de manera temprana el riesgo de fractura en pacientes con diabetes, y a intervenir oportunamente para reducirlo.

Por: Camila Romero-Díaz1, Daniela Duarte-Montero1, Carlos O Mendivil1,2

Referencias bibliográficas

1. *Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL; IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nat Rev Endocrinol 2017;13:208–219.*
2. *Räkel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabet Metab 2008 34:193-205.*
3. *Dennison E, Syddall H, Sayer A, Craighead S, Phillips DIW, Cooper C (2004). Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? Diabetologia;47:1963–1968.*
4. *Thrailkill K, Lumpkin C, Bunn R, Kemp S, Fowlkes J (2005). Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. Am J Physiol Endocrinol Metab; 289:E735-E745.*
5. *Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, Bhagwat N. A Study of Bone Mineral Density and Its Determinants in Type 1 Diabetes Mellitus. J Osteopor 2013;2013:1-8.*
6. *Sierra I, Mendivil CO (Editores). Hacia el manejo práctico de la diabetes mellitus tipo 2. Universidad Nacional de Colombia, 2009.*
7. *Mieczkowska A, Mansur S, Irwin N, Flatt P, Chappard D, Mabilleau G. Alteration of the bone tissue material properties in type 1 diabetes mellitus: A Fourier transform infrared microspectroscopy study. Bone 2015;76; 31-39.*
8. *Thrailkill K, Liu L, Wahl E, Liu Z, Bunn R, Hogue W, Suva L, Perrien D, Fowlkes J, Aronson J, Lumpkin C. New bone formation is impaired in a model of Type 1 diabetes mellitus. Diabetes; 200354:2875-2881.*
9. *Thomas D, Hards D, Rogers S, Ng K, Best J. Insulin receptor expression in bone. J Bone Miner Res 1996;11:1312-1320.*
10. *1 Uchida T, Nakamura T, Hashimoto N, Matsuda T, Kotani K, Sakaue H, Kido Y, Hayashi Y, Nakayama K, White, Kasuga, M. Deletion of Cdkn1b ameliorates hyperglycemia by maintaining compensatory hyperinsulinemia in diabetic mice. Nat Med 2005;11:175–182.*
11. *White M. Insulin signaling pathway. Science's STKE 2003;CMP_12069.*
12. *Fang, X, Yu S, Eder A, Mao M, Bast R, Boyd D, Mills B. Regulation of BAD phosphorylation at serine 112 by the Ras-mitogen-activated protein kinase pathway. Oncogene 1999;18:6635–6640.*
13. *Campos Pastor M, López-Ibarra P, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo M, García-Cervigón A. Intensive Insulin Therapy and Bone Mineral Density in Type 1 Diabetes Mellitus: A Prospective Study. Osteoporos Int 2000;11:455-459.*
14. *Tang SY, Allen MR, Philipps R, Burr D, Vashishth D. Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1 year treatment with risedronate or alendronate. Osteoporos Int 2009;20:887–894.*
15. *Poundarik A, Wu P, Evis Z, Sroga G, Ural A, Rubin M, Vashishth D. A Direct Role of Collagen Glycation in Bone Fracture. J Mech Behav Biomed Mater 2'15;52:120–130.*
16. *McCarthy A, Etcheverry S, Bruzzone L, Lettieri G, Barrio D, Cortizo A. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress. BMC Cell Biology 2001;2:16.*
17. *Hein GE. Glycation endproducts in osteoporosis - is there a pathophysiologic importance? Clin Chim Acta 2006;371:32–36.*
18. *Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, Nanes M. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-α. Endocrinology 2000;141:3956–3964.*
19. *Glantschnig H, Fisher J, Wesolowski G, Rodan G, Reszka A. M-CSF TNFα and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. Cell Death Differ 2003;10:1165-1177.*
20. *Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Coxam V, Young A, Barlet JP. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. J Bone Miner Res 2001;16:958-965.*
21. *Maggio A, Ferrari S, Kraenzlin M, Marchand L, Schwitzgebel V, Beguetti M, Rizzoli R, Farpour-Lambert N. Decreased Bone Turnover in Children and Adolescents with Well Controlled Type 1 Diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2010;23:697-707.*

22. *Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus J, Harris T, Jan de Beur S, Khosla S, Lane N, Lindsay R, Nana A, Orwoll E, Saag K, Silverman S, Wats N. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int 2014;25:1439–43.*
23. *Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:5045-5055.*
24. *Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. J Bone Miner Res 2013;28:313-324.*
25. *Ishii S, Cauley J, Crandall C, Karlamangla A. Diabetes and femoral neck strength: findings from the Hip Strength Across the Menopausal Transition Study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:190 – 197.*
26. *Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. Osteoporos Int 2010; 21:195-214.*
27. *Dirckx N, Moorer M, Clemens T, Riddle R. The role of osteoblasts in energy homeostasis; Nat Rev Endocrinol 2019;15:651-665.*
28. *Puchacz E, Lian J, Wozney G, Huebner K, Croce C. Chromosomal localization of the human osteocalcin gene. Endocrinology 1989;124:2648-2650.*
29. *Zoch M, Clemens T, Riddle R. New insights into the biology of osteocalcin. Bone 2016;82:42-49.*
30. *Hauschka P, Lian J, Cole D, Gundberg C. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. Physiol Rev 1989;69:990-1047.*
31. *Ferron M, McKee M, Levine R, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. Bone 2012;50:568–575.*
32. *Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. Cell Metab 2016;23:1078–1092.*
33. *Confavreux C, Borel O, Lee F, Vaz G, Guyard M, Fadat C, Carlier M, Chapurlat R, Karsenty G. Osteoid osteoma is an osteocalcinoma affecting glucose metabolism. Osteoporos Int 2012;23:1645-1650.*
34. *Mosialou I, Liu JM, Maurizi A, Luo N et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. Nature 2017;543:385-390.*
35. *Paton C, Rogowski M, Kozimor A, Stevenson J, Chang H, Cooper J. Lipocalin-2 increases fat oxidation in vitro and is correlated with energy expenditure in normal weight but not obese women. Obesity 2013;21:E640–E648.*
36. *Wang Y, Lam K, Kraegen E, Sweeney G, Zhang J, Tso A, Chow WS, Wat N, Xu J, Hoo R, Xu A. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. Clin Chem 2007;53:34-41.*
37. *McClung M. Sclerostin antibodies in osteoporosis: latest evidence and therapeutic potential. Ther Adv Musculoskel Dis 2017;9:263–270.*
38. *Holdsworth G, Slocombe P, Doyle C et al. Characterization of the interaction of sclerostin with the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) family of Wnt co-receptors. J Biol Chem. 2012;287:26464-77.*
39. *Liu H, Fergusson M, Wu J, Rovira L, Liu J, Gavriloa O, Lu T, Bao J. Wnt signaling regulates hepatic metabolism. Sci Signal 2011;4:ra6.*
40. *Giuseppe D, Winnier D, Marie A, Bruder J, Fourcaudot M, Pengou Z, Tripathy D, Jenckinson C, Folli F. Sclerostin and Insulin Resistance in Prediabetes: Evidence of a Cross Talk Between Bone and Glucose Metabolism. Diabetes Care 2015;38:1509-1517.*
41. *Cosman F, Crittenden D, Adachi J et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2016;375:1532-1543.*
42. *Krakauer J, Mckenna M, Fenn Buderer N, Rao D, Whitehouse F, Parfitt A. Bone Loss and Bone Turnover in Diabetes. Diabetes 1995;44:775-782.*
43. *Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, Bhagwat N. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. J Osteoporosis 2013:397814.*
44. *Shah V, Harrall K, Shah C, Gallo T, Joshee P, Snell-Bergeon J et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. Osteoporos Int 2017;28:2601-2610.*
45. *Shah V, Shah C, Snell-Bergeon J. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. Diabet*

Por: Camila Romero-Díaz1, Daniela Duarte-Montero1, Carlos O Mendivil1,2

Med 2015;32:1134–1142.

46. *Halper-Stromberg E, Gallo T, Champakanath A, Taki I, Rewers M, Snell-Bergeon J et al. Bone mineral density across the life-span in patients with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2020;105:1–8.*
47. *Christensen J, Svendsen O. Bone Mineral in Pre- and Postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes Mellitus. Osteoporos Int 1999;10:307-311.*
48. *Madsen J, Herskin C, Zerahn B, Jensen A, Jørgensen N, Olsen B et al. Bone turnover markers during the remission phase in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2020;21:366-376.*
49. *Alhuzaim O, Lewis E, Lovblom L, Cardinez M, Scarr D, Boulet G et al. Bone mineral density in patients with longstanding type 1 diabetes: Results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. J Diabetes Complications 2019;33:107324.*
50. *Mitchell D, Caksa S, Joseph T, Bouxsein M, Misra M. Elevated HbA1c is associated with altered cortical and trabecular microarchitecture in girls with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:dgz221.*
51. *Zhao C, Liu G, Zhang Y, Xu G, Yi X, Liang J et al. Association between serum levels of bone turnover markers and bone mineral density in men and women with type 2 diabetes mellitus. J Clin Lab Anal 2019:e23112.*
52. *Felson D, Zhang Y, Hannan M, Anderson J. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The Framingham study. J Bone Miner Res 2009;8:567-573.*
53. *Bilić-Ćurčić I. Bone mineral density in relation to metabolic syndrome components in postmenopausal women with diabetes mellitus Type 2. Acta Clin Croat 2017;56:58-63.*
54. *Mashavi M, Menaged M, Shargorodsky M. Circulating osteoprotegerin in postmenopausal osteoporotic women. Menopause. 2017;24:1264-1268.*
55. *Schett G. High-sensitivity C-Reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. Arch Intern Med 2006;166:2495.*
56. *Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). Diabetes Care 2015;38:1913–1920.*
57. *Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 2007;166:495–505.*
58. *58. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N et al, Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int 2018;29:2585-2596.*
59. *Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al.; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA 2011;305:2184–2192.*
60. *Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, Khosla S, Lecka-Czernik B, Schwartz AV. Skeletal Metabolism, Fracture Risk, and Fracture Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes 2016;65:1757-66.*
61. *Looker AC, Eberhardt MS, Saydah SH. Diabetes and fracture risk in older U.S. adults. Bone 2016;82:9–15.*
62. *Hernandez RK, Do TP, Critchlow CW, Dent RE, Jick SS. Patient-related risk factors for fracture-healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database. Acta Orthop 2012;83:653–660*
63. *Humphers JM, Shibuya N, Fluhman BL, Jupiter D. The impact of glycosylated hemoglobin and diabetes mellitus on wound-healing complications and infection after foot and ankle surgery. J Am Podiatr Med Assoc 2014;104:320-329.*
64. *Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. Injury 2012;43:676–685.*
65. *Norris R, Parker M. Diabetes mellitus and hip fracture: a study of 5966 cases. Injury 2011;42:1313–1316.*
66. *Gupta P, Aravindhan A, Gand ATL, et al. Association between the severity of diabetic retinopathy and falls in an asian population with diabetes: the singapore epidemiology of eye diseases study. JAMA Ophthalmol 2017;135:1410–1416.*
67. *Richardson J, Hurvitz E. Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. J Gerontol a Biol Sci Med Sci. 1995;50:M211–M215.*
68. *Moe SM. Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? Curr Osteoporos Rep 2017;15:194-197.*
69. *Witek PR, Witek J, Pankowska E. Type 1 diabetes-associated*

autoimmune diseases: screening, diagnostic principles and management. Med Wieku Rozwoj 2012;16:23–34.

70. *Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, Hauge E, Langdahl B, Handberg A et al. Bone Structure and Predictors of Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:928-936.*
71. *Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people. Epidemiology 2010;21:658-668.*
72. *Schwartz A, Margolis K, Sellmeyer D, Vittinghoff E, Ambrosius W, Bonds D et al. Intensive Glycemic Control Is Not Associated With Fractures or Falls in the ACCORD Randomized Trial. Diabetes Care 2012;35:1525-1531.*
73. *Li CI, Liu CS, Lin WY, Chen CC, Yang SY, Chen HJ, et al. Glycated hemoglobin level and risk of Hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan diabetes cohort study. J Bone Miner Res 2015;30:1338–1346*
74. *Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. J Bone Miner Res 2012;27:301-8.*
75. *Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. Calcif Tissue Int 2009;84:45–55.*
76. *Strotmeyer E, Cauley J, Schwartz A, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. Arch Intern Med 2005;165:1612–1617.*
77. *Ivers R, Cumming R, Mitchell P, et al. Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. Diabetes Care 2001;24:1198–1203.*
78. *Barzilay J, Davis B, Pressel S, Ghosh A, Puttnam R, Margolis K et al. The impact of antihypertensive medications on bone mineral density and fracture risk. Curr Cardiol Rep 2017;19:76.*
79. *Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. Biochem Biophys Res Commun 2008;375:414-9.*
80. *Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:3621-3634.*
81. *Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, Paul G, Jones NP, Aftring RP, Viberti G, Kahn SE; ADOPT Study Group. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:134–142.*
82. *Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et a. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999;284:143-7.*
83. *Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. Bone 2014;68:115–123.*
84. *Schwartz AV, Chen H, AmbrosiusWT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, Schnall AM, Vittinghoff E, Bauer DC, Banerji MA, Cohen RM, Hamilton BP, Isakova T, Sellmeyer DE, Simmons DL, Shibli-Rahhal A, Williamson JD, Margolis KL. Effects of TZD Use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:4059-66.*
85. *Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Care 2011;34:2474-6.*
86. *Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, Li F, Sheng C, Han Y, QuS, Wang J. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine 2015;48:107–115.*
87. *Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T,Jørgensen NR, Jensen JE, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2909–2917.*
88. *Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:157-166.*
89. *Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2017;33:e2903.*
90. *Losada E, Soldevila B, Ali MS et al. Real-world antidiabetic drug use and fracture risk in 12,277 patients with type 2 diabetes mellitus: a nested case–control study. Osteoporosis Int 2018; 29:2079–2086.*
91. *Rousseau C, Jean S, Gamache P et al. Change in fracture risk*

Por: Camila Romero-Díaz1, Daniela Duarte-Montero1, Carlos O Mendivil1,2

and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. BMJ 2016;354:i3794.

92. *Lu CW, Chang YK, Chang HH, Kuo CS, Huang CT, Hsu CC, Huang KC. Fracture Risk After Bariatric Surgery: A 12-Year Nationwide Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2015;94:e2087.*
93. *Ferrari S, Eastell R, Napoli N et al. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. Bone 2020;134:115268.*
94. *Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020; 63:221–228.*

Dosis exacta que recupera **la función tiroidea.**

BAGOTIROX
LEVOTIROXINA SÓDICA

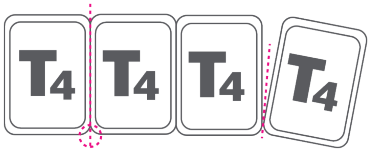
BAGOTIROX LEVOTIROXINA SÓDICA **es el comprimido trirranurado** indicado en el tratamiento del reemplazo tiroideo en pacientes con:

- **Hipotiroidismo simple**
- **Bocio hipotiroideo**
- **Cretinismo**
- **Postiroidectomía**
- **Tiroiditis linfocítica crónica**

Comprimidos que **garantizan el corte exacto**, **precisión de la dosis** y **homogeneidad** en cada fracción, permitiendo **individualizar la dosis** de su paciente.

Dosis Precisa
por su ángulo de corte

Dosis Exacta
al fraccionarla



Dosis Homogénea en su contenido

PRECIDOSIS ÚNICA
3 presentaciones
50µ, 100µ, 150µ
trirranuradas que ofrecen múltiples posibilidades de dosificación.

Bagó
Ética al servicio de la salud

Implementación y beneficios de la Dieta Cetogénica en el manejo integral de la Diabetes Mellitus tipo 2: Lo que dice la evidencia científica.

Dra. Laura Wesfalia Hernández
Médico Internista, Endocrinólogo y Nutriólogo. Centro Medico Dr. Ovalle. San francisco de Macorís.
República Dominicana.
Correo: laurawhernandez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad compleja desde el punto de vista fisiopatológico. Los conocimientos obtenidos de la investigación básica y clínica están cambiando la forma en que tratamos la diabetes mellitus. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) el manejo debe ser integral. Además de la terapia farmacológica, el paciente se debe educar en la enfermedad, practicar actividad física rutinaria y recibir terapia médica nutricional, todo esto con la finalidad de lograr un buen control glucémico y evitar las complicaciones macrovasculares y microvasculares.

Para muchas personas con diabetes, la parte más difícil del plan de tratamiento es determinar qué comer. No existe un patrón de alimentación de "talla única" para las personas con diabetes, y la planificación de las comidas debe ser individualizada (1).

La evidencia sugiere que no hay un porcentaje ideal de calorías provenientes de carbohidratos, proteínas y grasas para las personas con diabetes. Por lo tanto, la distribución de macronutrientes debe basarse en una evaluación individualizada de los patrones de alimentación actuales, las preferencias y los objetivos metabólicos (2).

La dieta cetogénica, que se ha utilizado durante casi un siglo en el tratamiento de la epilepsia infantil, ahora se utiliza cada vez más en el cuidado de la diabetes. Si bien hay ensayos controlados aleatorios de buena calidad disponibles para respaldar su uso en estas afecciones, existe incertidumbre con respecto a su aceptación (5).

Evolución de las recomendaciones dietéticas para DM2.

Antes del descubrimiento de la insulina y antes de que se supiera que la fisiopatología de la DM2 estaba relacionada con la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, los líderes en medicina emplearon dietas bajas en carbohidratos para tratar la DM2. El Dr. Frederick Madison Allen y el Dr. Elliot Joslin recomendaban una dieta que contenía 70% de grasa, 18% de proteína y solo 8% de calorías provenientes de carbohidratos (8).

La cantidad de carbohidratos en la dieta recomendada para individuos afectados por diabetes aumentó gradualmente

después del descubrimiento de la insulina en 1921. El conteo de carbohidratos seguía siendo una parte importante de la dieta para diabéticos recomendada por la ADA en 1950 (1).

Actualmente, las guías de manejo de la diabetes mellitus tienen diferentes recomendaciones nutricionales. Específicamente la ADA menciona claramente que no existe un porcentaje ideal de calorías provenientes de carbohidratos, grasas y proteínas para las personas con diabetes. Por lo tanto, propone una distribución específica de la persona, basada en patrones de alimentación personales, preferencias y objetivos metabólicos. Esta decisión debe tomarse de manera "colaborativa" y debe incluir el monitoreo de la ingesta de carbohidratos, ya sea por conteo de carbohidratos o por estimación basada en la experiencia. La declaración revisa los beneficios o resultados neutrales observados con dietas bajas en carbohidratos y/o altas en proteínas, pero evita usar el término "cetogénico" (1,2).
La Sociedad de investigación para el estudio de la diabetes en la India (RSSDI) sugiere un plan de alimentación individualizado, basado en las necesidades de salud individuales y las preferencias personales y culturales. Señalan que la dieta exacta apropiada para la DM2 aún es discutible y hace referencia de ensayos controlados aleatorios que informan el beneficio de una dieta cetogénica baja en carbohidratos y una dieta cetogénica muy baja en carbohidratos. Establece claramente que se prefiere una dieta cetogénica baja en carbohidratos que una dieta baja en calorías en pacientes con DM2 (5).

Características de la dieta cetogénica y formas de implementación en el diabético tipo 2.

La terminología y las definiciones utilizadas para las dietas restringidas en carbohidratos (CHO) varían considerablemente y a menudo se definen en función de la proporción de energía diaria total (TDE) de CHO. Una dieta restringida en CHO se define como la ingesta de CHO por debajo del límite inferior del rango aceptable de distribución de macronutrientes para adultos sanos (45-65% TDE) (9).

Una dieta moderada en CHO se define como 26 a 44% de TDE de CHO, una dieta baja en CHO como 10 a 25% de TDE de CHO (50–130 gramos de CHO / día) y una dieta muy baja en CHO como, 10% TDE de CHO (50 gramos de CHO por día). Específicamente en este rango es que se encasilla la dieta cetogénica que más se usa actualmente, con una ingesta de grasas de un 70-80% de TDE y un 10% de proteínas. Cuando hay dietas bajas en carbohidratos combinadas con altas cantidades de proteínas no se logra cetosis nutricional, debido a que esta mayor cantidad de aminoácidos son usados en la gluconeogénesis y estimulan la liberación de insulina inhibiendo consecuentemente la producción hepática de cetonas (10).

La glucosa es típicamente el único combustible para el cerebro humano, porque los ácidos grasos (AG) no pueden cruzar la barrera hematoencefálica.
Cuando la ingesta de CHO es adecuada, la insulina promueve la lipogénesis y se suprime la producción de cetonas. Después de unos días de restricción severa de CHO (20 gramos por día), la producción de glucosa del cuerpo a partir de gluconeogénesis se vuelve insuficiente y el sistema nervioso central requiere una fuente de energía adicional. Durante la ingesta restringida de CHO, los niveles de insulina disminuyen y aumentan niveles de glucagón, que afectan las vías metabólicas en el hígado lo que resulta en una disminución de la lipogénesis y un aumento de la oxidación mitocondrial de AG (7).
El aumento de la oxidación de AG provoca la sobreproducción de acetil-CoA y la producción de cuerpos cetónicos en las mitocondrias hepáticas. Acetoacetato
es el principal cuerpo cetónico producido y se convierte en β-hidroxibutirato y acetona (13,14).

En ausencia de glucosa, el cerebro metaboliza las cetonas, que se producen en el hígado a partir de ácidos grasos y sirven como sustitutos de la glucosa como fuente de energía. La cetosis puede inducirse sin consumo de grasa. Como un ejemplo, el ayuno completo induce cetosis de manera confiable después de 1-3 días (6).

Por: Dra. Laura Wesfalia Hernández, Médico Internista, Endocrinólogo y Nutriólogo

La cetosis se define típicamente como un nivel sanguíneo de β-hidroxibutirato de 0.3 mmol/L. Los cuerpos cetónicos se usan como fuente de energía para todos los tejidos, especialmente el músculo esquelético y cardíaco, debido a que los cuerpos cetónicos tienen una afinidad de unión similar (también conocida como constante de Michaelis-Menten [kM]) como la glucosa para el transporte al cerebro. El sistema nervioso central comienza a usar cuerpos cetónicos para energía a una concentración plasmática de 4 mmol/L (7).
En la cetogénesis, los niveles de glucosa permanecen dentro de los niveles normales a través de la gluconeogénesis de los aminoácidos gluconeogénicos y el glicerol de los triglicéridos hidrolizados. Durante los primeros 3 a 4 días de un plan alimentario cetógenico, la fuente principal de glucosa es a través de la gluconeogénesis de los aminoácidos. Si las circunstancias que promueven la cetogénesis continúan, la contribución de aminoácidos disminuye.
Las dietas de ayuno y con muy bajo contenido de CHO, llevan a una adaptación metabólica a la cetosis que toma dos semanas o más para lograr un nivel de cetona en estado estacionario (13).

La decisión de iniciar implementar una dieta cetogénica en un paciente diabetico esta sujeta a varios terminos e indicaciones, luego de que el paciente esté de acuerdo con llevarla (5,15):
• Aumento de peso, o pérdida de peso inadecuada, con restricciones de calorías convencionales.
• Control glucémico postpandrial inadecuado, a pesar de una terapia médica intensiva para la situación clínica.
• Incapacidad para controlar el hambre, lo que lleva a patrones de alimentación inapropiados y, por lo tanto, a un control glucémico deficiente.

Si un paciente diabético inicia la dieta cetógenica, la automonitorización de las glucemias es esencial si se usa insulina o sulfonilurea, porque eventualmente será necesario disminuir la dosis o suspender algún medicamento luego que inicie la cetosis. Las visitas de seguimiento generalmente se programan en intervalos de dos a cuatro semanas hasta que el paciente se haya adaptado al cambio de estilo de vida (13,14).

Beneficios de la dieta cetogénica como parte del manejo nutricional de la diabetes mellitus tipo 2.

Los cuerpos cetónicos no son solo combustible utilizado durante los períodos de ayuno o cetosis; son potentes moléculas de señalización con importantes efectos sobre las funciones de las células y los órganos. Regulan la expresión y la actividad de muchas proteínas y moléculas que se sabe que influyen en la salud y el envejecimiento. Estos incluyen el coactivador del receptor γ activado por proliferador de peroxisoma 1α (PGC-1α), factor de crecimiento de fibroblastos 21, dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD+), sirtuinas, poli (difosfato de adenosina [ADP]-ribosa) polimerasa 1 (PARP1), y ADP ribosil ciclasa (CD38). Al influir en estas vías celulares principales, los cuerpos cetónicos producidos durante el ayuno o cetosis tienen profundos efectos sobre el metabolismo sistémico. Además, los cuerpos cetónicos estimulan la expresión del gen para el factor neurotrófico derivado del cerebro, con implicaciones para la salud cerebral y los trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos (11).
El cambio metabólico del uso de glucosa como fuente de combustible por el uso de ácidos grasos y cuerpos cetónicos da como resultado una relación reducida de intercambio respiratorio (la proporción de dióxido de carbono producido con respecto al oxígeno consumido), lo que indica una mayor flexibilidad metabólica y eficiencia energética (12).

Luego que se establece la cetosis nutricional, tanto el acetoacetato como el β-hidroxibutirato, se transportan activamente a las células donde pueden metabolizarse a acetil CoA, que ingresa al ciclo del ácido tricarboxílico y genera ATP. Los niveles reducidos de glucosa y aminoácidos durante la cetosis dan como resultado una actividad reducida de la vía mTOR y una regulación positiva de la autofagia. Se ha descrito actualmente que el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 esta relacionado con una hiperactivación de la vía mTor, considerándose su inactivacion un mecanismo favorecedor en el manejo y evolución de la DM2 (6,11).
Los resultados de los estudios sobre los beneficios de la dietas cetogénicas en la diabetes melllitus tipo 2 son controvertidos. Ciertamente en los últimos 5–10 años de investigación

han sugerido que las dietas bajas en carbohidratos y altas en grasas se asocian con una pérdida de peso significativamente mayor en comparación con las dietas bajas en grasas (4, 19). Investigaciones confirman que las dietas muy bajas en carbohidratos pueden revertir efectivamente las anormalidades metabólicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En comparación con las dietas bajas en grasas, la restricción de carbohidratos produce una reducción significativamente mayor en la HbA1c y en la pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (4).

Se han realizado varios estudios de cohortes, con la finalidad de evaluar el posible efecto de la dieta cetogénica sobre la DM2 en la práctica clínica (1,16,17). Uno de estos incluyó a 28 sujetos en sobrepeso con DM2, en seguimiento por 16 semanas. Al inicio del estudio, la edad media fue de 56,3 años y el IMC medio fue de 42,2 kg / m2. Después de 16 semanas, la HbA1c media disminuyó en un 15% desde el inicio (7,4% a 6,3%, p <0,001). Los medicamentos para la diabetes fueron descontinuados durante la intervención en 7 sujetos, reducidos desde el inicio en 10 sujetos y sin cambios en 5 sujetos al final del estudio. El peso corporal medio que se disminuyó fue 6.5% de 130.9 kg a 122.4 kg (p <0.001). Los triglicéridos en suero en ayunas disminuyeron 40% (2.61 mmol / L a 1.54 mmol / L, p <0.001) mientras que otras mediciones de lípidos en suero no cambiaron significativamente (1,16).

Otro estudio de cohorte instruyó a 262 pacientes con diabetes a usar una dieta cetogénica durante un período de un año. Se reporto una reducción significativa en la HbA1c de 7,6% a 6,3% (p <0,001), con reducción o eliminación de medicamentos para la diabetes, y una pérdida de peso corporal del 12%. De los que utilizaban insulina, el 94% pudo reducirla o eliminarla. El grupo control no tuvo cambios en la HbA1c, en el uso de medicamentos para la diabetes o el peso corporal durante el período de un año (18). Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con precaución porque el grupo de cetosis fue autoseleccionado y recibió un apoyo tecnológico y conductual intensivo y no así el grupo control. Los estudios aleatorizados a largo plazo (1 año) cuentan una historia diferente.
Un metaanálisis de estudios aleatorios a largo plazo que compararon la dieta cetogénica con dietas bajas en grasas para la pérdida de peso no informó diferencias en el control glucémico entre las personas con diabetes tipo 2 (3,20).
Durante la restricción de CHO debido a diversos mecanismos el apetito disminuye, y esto contribuye a la pérdida de peso. Westman et al. informaron que hubo una reducción espontánea en la ingesta de calorías por sensación de saciedad, que puede ser en parte mediado por los efectos de la cetosis nutricional en el apetito. Participantes informaron menos hambre cuando estaban en cetosis, aunque los mecanismos de acción de la cetosis sobre el hambre y la supresión del apetito no se entienden completamente, la evidencia sugiere acciones directas e indirectas de cuerpos cetónicos y su oxidación (21,22). Hasta ahora se sabe que pueden reducir el hambre, al influir en niveles circulantes de hormonas que controlan el apetito, incluidas la grelina, la leptina y la colecistoquinina, reportándose niveles bajos de grelina (7).

A pesar de los efectos favorables de las dietas cetogénicas, los efectos a largo plazo sobre la pérdida de peso pueden no ser superior a las estrategias convencionales. De acuerdo con la Guía 2013 AHA / ACC / TOS para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos, las investigaciones no han demostrado que a largo plazo (más de 6 meses) la perdida de peso sea mayor con dietas muy bajas en CHO, que implementado dietas bajas en grasas y restringida en calorías, tanto en diabéticos como no diabéticos (7,23).

Las dietas muy bajas en CHO son difíciles de mantener y no son claramente superiores para la pérdida de peso en comparación con las dietas que permiten una mayor cantidad de CHO en adultos con sobrepeso y obesidad con o sin diabetes. La participación a largo plazo en cualquier intervención de pérdida de peso es difícil, pero la adherencia es menor con dietas muy bajas en CHO (7).

En el manejo actual de la diabetes, no solo se buscan medidas farmacológicas y nutricionales para controlar la glucemia, es vital tambien lograr un adecuado control del perfil de lípidos. En un ensayo clínico no aleatorio en pacientes con

Por: Dra. Laura Wesfalia Hernández, Médico Internista, Endocrinólogo y Nutriólogo

diabetes mellitus tipo 2, 262 pacientes recibieron una dieta muy baja en carbohidratos y 87 controles recibieron una dieta basada en las pautas estándares. El grupo de intervención fue tratado con una dieta cetogénica con mediciones de sangre que confirmaron la cetosis nutricional, con niveles de beta-hidroxibutirato entre 0.4 y 0.6 mmol / L. Prácticamente todos los biomarcadores importantes cambiaron en una dirección positiva, incluidos los triglicéridos, el colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y lo más importante, el riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica disminuyó a pesar de un nivel de colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) creciente. Según los resultados de este ensayo, la observación de que el C-LDL aumenta pero su apolipoproteína B (apoB) no lo hace, sugiere que las partículas se han transformado favorablemente, lo que se confirma por el aumento las LDL grandes y la disminución en la cantidad de las pequeñas y densas que son mucho más aterogénica. Por el contrario, en el grupo de atención habitual, prácticamente todos los biomarcadores continuaron deteriorándose durante el seguimiento, incluido el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años (4,24,25). Sin embargo este sigue siendo una limitación para el empleo de estas dietas en individuos que tienen hipercolesterolemia familiar o que ya han presentado un evento cardiovascular previo, porque resultaria preocupante tener un nivel de C-LDL creciente.

Las dietas con restricción de CHO parecen tener efectos variables sobre el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) debido, en parte, a los efectos hepatocelulares de bajos niveles de insulina. Una mayor ingesta de CHO aumenta los niveles de insulina, lo que activa HMG- CoA reductasa y aumenta la síntesis de colesterol hepático. Una menor ingesta de CHO disminuye los niveles de insulina e inhibe la activación HMG-CoA reductasa y disminuye la síntesis colesterol, mientras se activa la HMG-CoA liasa, una enzima involucrada en la producción corporal de cetonas, favoreciendo así la cetogénesis (7,14)
El impacto en los niveles séricos de C-LDL está mediado por mecanismos complejos. Se ha propuesto que, al reducir los niveles de insulina, las dietas bajas en CHO pueden inhibir la síntesis de colesterol hepático. A menos que esto sea contrarrestado por otros mecanismos, el resultado esperado sería una disminución del colesterol total y el C-LDL. Por lo tanto, la respuesta de C-LDL no puede predecirse en ningún individuo, y debe evaluarse periódicamente en individuos que siguen una dieta cetogénica (26,27).

Los resultados de los metaanálisis demuestran una respuesta variable del colesterol total y del C-LDL cuando se implementan dietas cetogénicas en pacientes diabéticos. Un alto contenido de ácidos grasos saturados en las dietas cetogénicas constituyen un factor clave para un aumento del C-LDL. Se ha demostrado que los factores genéticos desempeñan un papel en la variabilidad individual de los niveles de C-LDL en respuesta a las dietas cetogénicas. La evaluación basal y el seguimiento de lípidos es esencial para las personas que siguen estas dietas y así poder identificar respuestas extremas(27).

Por otro lado, en la cetosis se observa una disminución significativa de los niveles de trigliceridos y un aumento a corto plazo en los niveles de C-HDL, que son respuestas positivas en el contexto del perfil lipídico de un diabético (7).

Efectos adversos y seguridad a largo plazo de la dieta cetogénica en los diabéticos tipo 2.

En relación a la disminución de peso, las dietas cetogénicas pueden inducir a una pérdida rápida y gratificante principalmente debido a la deshidratación. Pero como cualquier otra dieta, debe mantenerse para preservar el peso. Muchos pueden encontrar esta restricción de CHO demasiado limitante y desagradable para sostenerla a largo plazo (4).

A corto plazo estas dietas, en pacientes diabéticos y no diabéticos pueden ocasionar diversos síntomas de adaptación a la cetosis como: halitosis, estreñimiento o diarrea, para el estreñimiento ayuda aumentar la ingesta de líquidos a un mínimo de 2 litros al día y con suplementos de fibra. Ocasionalmente, los pacientes pueden quejarse de diarrea, generalmente debido al uso excesivo de sustitutos del azúcar.

Otros efectos son hipoglucemias, náuseas y vómitos, anorexia, cefalea y fatiga. Se cree que están relacionados parcialmente con la deshidratación y generalmente se resuelven en 2 semanas y pueden minimizarse con una ingesta adecuada de líquidos y sodio. Los espasmos musculares pueden ocurrir temprano o tarde en el tratamiento y responden a la suplementación con cloruro de magnesio (1).

La deshidratación ocurre al menos por dos mecanismos principales, la cetonuria que induce a natriuresis y el agotamiento del glucógeno, donde para poder mantener niveles adecuados de glucemia se almacena 1 gramo de glucógeno por cada 3 gramos de agua excretada (7,28).
Gómez-Arbeláez y col. encontraron que la cantidad máxima de pérdida de agua (medida por impedancia bioeléctrica y multifrecuencia) coincidió con la fase de cetosis máxima y, a medida que disminuye la cetosis, se va recuperando el agua perdida (29).
A largo plazo se han descrito otras complicaciones como la nefrolitiasis que se debe a la deshidratación, a la cetonuria y al aumento del PH de la orina. Estos litos generalmente están formados por ácido úrico y oxalato o fosfato de calcio. Tanto a corto como a largo plazo pueden presentarse déficit de minerales y vitaminas, que son variables por lo que debemos individualizar cada caso. Por la disminucion de la insulina hay una mayor excreción de sodio urinario, pudiendo ser necesario aumentar las ingestas diarias de sal para mantener un equilibrio osmótico. Por otro lado por la supresión casi completa de legumbres y cereales, para reforzar la ingesta de vitaminas del complejo B pudiera ser necesaria la suplementación con multivitamínicos sin hierro y así contribuir a disminuir los síntomas de la cetoadaptación(1).

Otro efecto a largo plazo es el aumento del C-LDL, no todos los pacientes van a presentar el aumento del C-LDL, y hay que individualizar cada caso y vigilar lo niveles al inicio de implementar la dieta y durante. Algunos estudios sostienen que una dieta muy baja en carbohidratos y alta en grasas aumenta el número de partículas de LDL flotantes grandes, pero no el de las partículas de LDL nocivas pequeñas y densas. Sin embargo, la concentración de apoB total aumenta en la mayoría de los casos y se ha demostrado claramente en estudios epidemiológicos y genéticos, así como en ensayos clínicos, que el LDL es la causa de la aterosclerosis (30).
El número de partículas y el nivel sérico de las lipoproteínas que contienen apoB han demostrado claramente que aumentan el riesgo cardiovascular (4,31).
En un subestudio del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis, las partículas de LDL pequeñas y grandes se asociaron igualmente con un aumento del grosor de la íntima media carotídea. El número de lipoproteínas que contienen apoB que circulan en la luz arterial determinarán el número de partículas que se infiltran en la pared arterial y el número de partículas retenidas en el espacio subintimal, donde promoverán el crecimiento de la placa de aterosclerosis (32).

Los pacientes que toman medicamentos para ciertas afecciones diferentes a la diabetes requieren más atención, ya que muchos medicamentos deberán ajustarse o suspenderse debido a la reducción de los carbohidratos en la dieta o la pérdida de peso.

Existen medicamentos comunes que pueden provocar complicaciones, específicamente hipoglucemias, si no se ajustan las dosis como la insulina, antidiabéticos (tanto orales como inyectables) (1).

Muchos expertos en la implementación de dietas cetogénicas suspenden todos los agentes orales, excepto la metformina, el día en que comienza la dieta. Al inicio de la dieta pueden presentarse hiperglucemias en ayunas asociados al Fenómeno de Alba y potenciado porque el paciente no está comiendo almidones o azúcares durante el día. Debido a que la hiperglucemia a corto plazo presenta un riesgo menor que la hipoglucemia, los niveles de glucosa son aceptables hasta 200 mg / dL durante el proceso de pérdida de peso. Si se observa una tendencia a la baja en los niveles de glucosa en suero, continuamos observando al paciente sin reintroducir el medicamento. Por lo general, se descontinua la metformina cuando los niveles de glucosa en sangre son <100 mg / dL en promedio (1,18).

Por: Dra. Laura Wesfalia Hernández, Médico Internista, Endocrinólogo y Nutriólogo

En relación a los inhibidores de SGLT-2, estos fármacos pueden ocasionar en ciertas situaciones cetoácidosis normoglucémica, deben suspenderse de inmediato, ya que, al iniciar una dieta muy baja en CHO, se potencia más el riesgo (33).

Los pacientes que utilizan insulina, deben recibir modificaciones paulatinas de la insulina al iniciar la dieta. Si el uso diario de insulina es inferior a 20 unidades por día, a menudo se descontinua la insulina el primer día del cambio de estilo de vida. En pacientes que usan más de esto, se reduce la dosis diaria total de insulina en un 50% al inicio de la dieta. (porque como mencionamos anteriormente la hiperglucemia a corto plazo presenta menos riesgo inmediato que la hipoglucemia). Cuando la glucosa en ayunas es inferior a 150 mg / dL, se disminuye la dosis de insulina otro 30-50%. La insulina generalmente se suspende cuando la dosis diaria es de 10-20 unidades, dependiendo de la respuesta del individuo. La posibilidad de hipoglucemia debe ser un punto importante de énfasis, porque algunas personas pueden tener una reducción dramática en las glucosas en sangre con el inicio de la dieta cetogénica, y pueden presentar hipoglucemias severas si los medicamentos no se reducen o suspenden rápidamente (1).
Como efecto de la natriuresis que ocasiona la dieta cetogénica, con frecuencia se presenta hipotensión arterial. Es necesario un monitoreo de la presión arterial en el hogar o en la clínica porque con frecuencia se produce una reducción de la presión arterial y preguntar sobre síntomas de hipotensión ortostática. Los antihipertensivos deben reducirse o suspenderse si la presión arterial sistólica es menor de 110 mmHg. Si la presión es sanguínea es 120 mmHg o inferior la sistólica o 70 mmHg o inferior la diastólica se debe considerar iniciar la disminución gradual (1).

A sabiendas de los efectos adversos a corto y largo plazo, es importante mencionar que no se recomienda la dieta cetogénica en pacientes diabéticos tipo 2 que estén bajo alguna de estas situaciones (5):

- Extremos de edad
- Embarazo y lactancia.
- Estados de deficiencia de insulina.
- Estados de deficiencia de líquidos / electrolitos.
- Diabetes sintomática o caquexia
- Alto riesgo de hipoglucemia.
- Deterioro cognitivo
- Cirugía electiva planificada / anticipada (a corto plazo)
- Trastornos metabólicos, por ejemplo; porfiria, trastornos del metabolismo de las grasas
- Falta de motivación.
- Falta de conocimientos de diabetes
- Deberes profesionales que pueden obstaculizar la adherencia
- Falta de apoyo familiar / social.

Conclusiones y Observaciones

La modificación del estilo de vida basada en una dieta cetogénica es efectiva en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, hay un mejor control por una reducción en la carga glucémica y por la pérdida de peso. La dieta cetogénica se dirige a la raíz de la causa de la DM2, lo que sugiere que puede desempeñar un importante papel no farmacológico en su manejo. Para que la dieta cetogenica tenga mayor aceptación, se necesitan mas estudios aleatorizados controlados que confirmen su seguridad a largo y que además, las asociaciones profesionales de endocrinología secunden su seguridad y la recomienden en sus guías como parte del manejo nutricional de la DM2. Hasta el momento solo la ADA habla someramente de las dietas cetógenicas como parte del manejo nutricional de la diabetes. Esta estrategia ayudaría a evitar la prescripción injustificada e inapropiada de la dieta en situaciones clínicas donde está contraindicada.

Si bien es cierto que llevan a una disminución significativa en el C-HDL y triglicéridos, se cuestiona su seguridad por un aumento variable del C-LDL, que no se presenta en todos los pacientes, pero resulta preocupante cuando sucede en los pacientes diabéticos y mucho más en pacientes con eventos cardiovasculares previos.

Los estudios realizados hasta ahora han sido muy cortos y no han demostrado de manera convincente que la dieta cetógenica sea más sostenible y que los efectos sean más duraderos que los de otras.

Referencias bibliográficas

1. *Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41:2669–2701*
2. *Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, KarenLau KH, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care 2019; 42: 731–754*
3. *Joshi S, Ostfeld RJ, McMacken M. The Ketogenic Diet for Obesity and Diabetes Enthusiasm Outpaces Evidence. JAMA Intern Med 2019;179: 1163-1164*
4. *O'Neill B, Raggi P. The ketogenic diet: Pros and cons. J. Atherosclerosis 2019; 292:119-126*
5. *Sanjay K, Rajiv S, Rahul R, Munish D. Ketogenic diet: situational analysis of current nutrition guidelines. J Pak Med Assoc 2018; 68:1836-1839*
6. *Blagosklonny MV. The mystery of the ketogenic diet: benevolent pseudo-diabetes. Cell Cycle 2019; 18: 2157–2163*
7. *Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low- carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and othercardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. J Clin Lipidol 2019;13 :689-711*
8. *Westman EC, Yancy WS, Humphreys M. Dietary treatment of diabetes mellitus in the pre-insulin era (1914-1922). Perspect Biol Med Winter 2006; 49:77-83*
9. *U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition; 2015*
10. *Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids; 2005.*
11. *De Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. N Engl J Med 2019; 381:2541-2551*
12. *Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. Cell Metab 2014; 19:181-192*
13. *Evans M. Keto diets: good, bad or ugly? J Physiol 2018;59: 4561*
14. *Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. Obes Rev 2006; 7:49–58*
15. *Samkani A, Skytte MJ, Kandel D, Kjaer S, Astrup A, et al. A carbohydrate-reduced high- protein diet acutely decreases postprandial and diurnal glucose excursions in type 2 diabetes patients. Br J Nutr 2018 ;119: 910-917*
16. *Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. Nutr Metab (Lond) 2005; 2: 34*
17. *Vernon MC, Mavropoulos J, Transue M Yancy WS, Westman EC. Clinical experience of a carbohydrate-restricted diet: effect on diabetes mellitus. Metab Syndr Relat Disord 2003; 1:233-237*
18. *Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at One Year: An Open Label, Non-Randomized, Controlled Study. Diabetes Ther 2018; 9:613-621*
19. *Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary intervention for overweight and obese adults: comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. A Meta-Analysis. PLoS One 2015;10: e0139817*
20. *Bueno NB, De Melo IS, De Oliveira SL, Da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet vs. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomized controlled*

Por: Dra. Laura Wesfalia Hernández, Médico Internista, Endocrinólogo y Nutriólogo

trials. Br J Nutr 2013; 110:1178-1187

21. *Gibson AA, Simon RV, Lee CM, Ayre J, Franklin J, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2015; 16:64–76*
22. *Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. Front Psychol 2015; 6:27*
23. *Ensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society 2014;129:102–138*
24. *Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3:968–979*
25. *Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT, McKenzie AL, Ballard KD, et al. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study, Cardiovasc Diabetol 2018;17:56*
26. *Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? Eur J Nutr 2018; 57:1301–1312*
27. *Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. Eur J Clin Nutr 2013; 67:789–796*
28. *Brands MW. Role of insulin-mediated antinatriuresis in sodium ho-meostasis and hypertension. Hypertension. 2018;72:1255–1262*
29. *Gomez-Arbelaez D, Bellido D, Castro AI, Ordonez-Arbelaez L, Carreira J, et al. Body composition changes after very-low-calorie ketogenic diet in obesity evaluated by 3 standardized methods. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102:488–498*
30. *Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel, Eur Heart J 2017;38:2459-2472*
31. *Toth PP, Grabner M, Punekar RS, Quimbo RA, Cziraky MJ, Jacobson TA. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets, Atherosclerosis 2014;235: 585–591*
32. *Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), Atherosclerosis 2007;192:211-217*
33. *Hayami T, Kato Y, Kamiya H, Kondo M, Naito E, et al. Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet. J Diabetes Investig 2015;6:587-590*

NUEVO

SOLIQUA®
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida
EFICAZ, SIMPLE Y ACCESIBLE

LA SINERGIA QUE LLEVARÁ A SUS PACIENTES A METAS DE CONTROL.

- **74%** DE LOS PACIENTES LOGRA **CONTROL INTEGRAL**[1]
- POTENTE Y CONSISTENTE **REDUCCIÓN DE HbA_{1C}**[1]
- **MAYOR TOLERABILIDAD** *VS.* **COMPONENTES POR SEPARADO** PARA EVENTOS ADVERSOS[1]
- EFECTO **BENÉFICO SOBRE PESO CORPORAL**[2]
- SIMPLE APLICACIÓN **UNA VEZ AL DÍA**[1-3]

Mayor información a disposición en el Departamento Medico de Sanofi: infomedpac@sanofi.com.
En Bolivia, Centro América y Caribe: Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 32 Calle 50 y Aquilino de la Guardia Obarrio-Ciudad de Panamá, República de Panamá Tel.: (507) 382-9500. Sitio Web: http//www.sanofi.com.pa/l/pa/sp/index.jsp
En Ecuador: Sanofi-Aventis del Ecuador S.A., Av. De los Shyris N3727 y Naciones Unidas, Edif. Silva Nunez, piso 7, Tel.: (593) 2 2994300.
Para reportes de eventos adversos: En Centro América y Caribe: drugs.camwi@sanofi.com.
En Bolivia y Ecuador: farmacovigilancia.ecuador@sanofi.com

Material uso exclusivo para el profesional de la Salud

SAPAC.LALI.19.09.1074 - 09/19

Escanee el código QR para acceder a la IPP

SANOFI

REFERENCIAS
1. 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. 2016 DOI: 10.2337/dc16-0917.
2. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, 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.
3. Información Para Prescribir Soliqua

Hiperparatiroidismo Primario.

Dra. Juana Jiménez Arias.
Médico internista y endocrinólogo, Centro Médico Padre Fantino, La Vega, República Dominicana
juanajimenezarias42@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Es el síndrome que resulta de la hipersecreción autónoma de parathormona (PTH) por una o más de las glándulas paratiroides que produce hipercalcemia y ésta falla en inhibir la actividad del tejido paratiroideo, como ocurriría normalmente (1,2).

El diagnóstico es bioquímico y se realiza al corroborar hipercalcemia (calcio total corregido por albúmina o calcio iónico elevados) en presencia de concentraciones elevadas o inapropiadamente normales de la PTH (2).

El hiperparatiroidismo primario (HTPT) es la causa más común de hipercalcemia en el paciente no hospitalizado (ambulatorio) (1,2).

Afecta a 100 mil estadounidenses cada año. Es la segunda enfermedad endocrina más frecuente y es más común en mayores de 50 años de edad.

Incidencia

En las últimas décadas, la incidencia y la historia natural de la enfermedad se han modificado. Con la introducción de los estudios de laboratorio automatizados en el decenio del 1970 se ha producido un aumento del diagnóstico de HPTP debido al hallazgo incidental de hipercalcemia. Así, la incidencia del HPTP se ha incrementado hasta 4 veces, debido al diagnóstico de formas subclínicas o asintomáticas (3).

En otros estudios se ha sugerido que la incidencia se ha reducido en los últimos años. Actualmente la prevalencia es de 1 a 4 por 1000, y es más frecuente en la mujer, con una proporción de 3-4:1 (4). Un estudio realizado en Argentina por Mautalen y colaboradores describe una frecuencia de un caso por cada 2,520 pacientes estudiados (5).

El HPTP se presenta a cualquier edad, con una incidencia mayor en la quinta a sexta décadas de la vida (2,3).

Cuando el HPTP se presenta en la niñez, usualmente se asocia a endocrinopatías hereditarias, como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipos 1 y 2 (4,6).

Fisiopatología

Las glándulas paratiroides sintetizan PTH. Es una hormona proteica, constituida por una cadena líneal de 84 aminoácidos (aa), con un peso molecular de 9,500 Da. Inicialmente la glándula produce una preprohormona de 115 aa, la cual pierde en el retículo endoplásmico el péptido señal, con los primeros 25 aa, transformándose en una pro- hormona de 90 aa. Ésta en el aparato de Golgi pierde los 6 primeros aa pertenecientes al extremo N-terminal transformándose en la PTH. La PTH es empaquetada en gránulos de secreción, presentando la glándula escasos depósitos de la hormona, El fragmento sintético 1-34 es activo, mientras que la pérdida de los dos primeros aa del extremo N-terminal puede abolir su actividad (7).

Esta hormona, junto con la vitamina D, mantienen la homeostasis del calcio. Los metabolitos activos de la vitamina D regulan la cantidad de calcio en el organismo por medio del control en su absorción intestinal. La producción de PTH se estimula por los niveles bajos de calcio sérico y la retroalimentación es muy rápida, por lo que la PTH controla la concentración sérica de calcio minuto a minuto, a través de aumentar la disolución de los minerales óseos, estimular la reabsorción del calcio en los túbulos distales del riñón e inhibir la reabsorción renal del fósforo.

El calcio circula en el líquido extracelular en tres distintas fracciones: El 50% se encuentra libre o ionizado (constituye la fracción biológicamente activa del calcio), el 40% está unido a proteínas plasmáticas (75% unido a la albúmina y 25% a varias globulinas), y 10% está en forma de complejos con aniones fosfato, bicarbonato, sulfato, citrato y lactato (8).

Las concentraciones del calcio ionizado normalmente se encuentran dentro de rangos estrechos, gracias a la acción de la PTH. La secreción de PTH se encuentra a 50% de su nivel máximo cuando el calcio ionizado es de 4 mg/dl, set point del calcio (9).

Una pequeña reducción o incremento en las concentraciones del calcio ionizado modifica en segundos la secreción de PTH. El receptor o sensor del calcio que está en la superficie de las células paratiroideas detecta estos cambios y modula la secreción de PTH para mantener el calcio en concentraciones fisiológicas normales (9). Este receptor presenta tres dominios: uno extracelular (el cual presenta predominantemente aa ácidos, que interaccionan con calcio), un dominio intramembrana constituido por siete hélices y un dominio intracelular acoplado a proteína Gq y a proteína Gi. Ante un aumento de la calcemia, mediante la proteína Gq se activa la fosfolipasa C dando como productos al inositol 1,4,5- trifosfato y al diacilglicerol (DAG). El Inositol 1,4,5-trifosfato induce la apertura de canales de calcio en el retículo endoplásmico con salida de calcio al citosol. Por otro lado, el DAG estimula la fosforilación de proteínas intracelulares. La proteína Gi inhibe la adenilatociclasa y reduce los niveles de AMP cíclico. Esto último, junto con el aumento del calcio extracelular son estímulos para inhibir la secreción de PTH. Un cofactor importante vinculado a esto es el magnesio (7).

Una de las funciones más importantes de la PTH es regular el flujo de calcio por su unión específica a su receptor tipo 1, que se encuentra en los órganos blanco, hueso y riñón. La PTH incrementa la resorción ósea, disminuye la excreción urinaria de calcio y aumenta la reabsorción tubular e intestinal del calcio, este último efecto por incremento de la hidroxilación renal de la vitamina D (10).

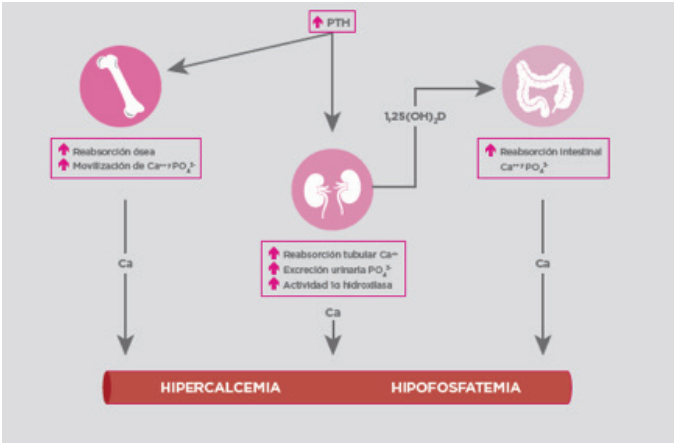
En el HPTP, la regulación normal de la secreción de la PTH está alterada. No obstante la elevación del calcio ionizado, persiste la secreción de la PTH (10).

Algunos cambios funcionales, como la reducción del número de receptores sensibles al calcio en la célula paratiroidea, pueden producir "alteración en el set point". De esta manera, la célula paratiroidea puede ser suprimida solo cuando las concentraciones de calcio ionizado son mayores de lo normal. Otro mecanismo fisiopatológico puede ser el incremento de la actividad secretora por un aumento del número de las células paratiroideas con una mayor secreción de PTH (8,9).

El HPTP es el resultado del exceso en la producción y secreción de la PTH por las glándulas paratiroides. Puede deberse al crecimiento de una o más glándulas. Se puede presentar en forma esporádica o asociada con diversos síndromes genéticos. A diferencia del HPTP, el secundario y el terciario se presentan como respuesta a alteraciones en la función renal o en la reabsorción intestinal.

El HPTP puede ser ocasionado por tres tipos de alteraciones glandulares: adenoma, hiperplasia o carcinoma.

GRÁFICO NO 1. FISIOPATOLOGÍA DEL HPTP



Bilezikian JP. Hyperparathryroidism. Lancet 2018;13:391-398 Etiología

La causa del desarrollo del HPTP esporádico se desconoce. Uno de los factores que se asocian con una mayor incidencia del HPTP esporádico es la exposición a radiaciones externas en la región del cuello, sobre todo en la niñez (11).

El litio y el diurético tiazídico hidroclorotiazida producen un efecto directo en la célula paratiroidea. Producen elevación de la PTH e hipercalcemia reversible al suspenderse el

Dra. Juana Jiménez Arias, Médico internista y endocrinólogo

medicamento (5,11). Muchos pacientes con hipercalcemia asociada al uso de diuréticos tiazídicos, tienen de forma subyacente un hiperparatiroidismo primario. Se estima que el 71% de los pacientes con hipercalcemia asociada al uso de tiazidas, tiene HPTP, ya la que la hipercalcemia persiste luego de suspender el tratamiento (12).

En un estudio post hoc de sujetos negros en tratamiento con hidroclorotiazida quienes fueron aleatorizados a recibir placebo o vitamina D3 más de 4,000 IU por día, sólo uno de los 83 sujetos en el estudio, desarrolló hipercalcemia a los tres meses (12).

En un estudio retrospectivo, donde se incluyeron 72 pacientes con HPTP, se investigó la seguridad y eficacia del uso de las tiazidas en esos casos (pacientes con HPTP diagnosticado y en tratamiento con tiazidas), valorando su efecto sobre los niveles séricos y urinarios de calcio. Se concluyó que las tiazidas pueden ser efectivas aún con dosis de 12.5 mg, y seguras, en dosis de 50 mg o hasta más en controlar la hipercalciuria, y pueden tener ventajas en disminuir los niveles de PTH. Sin embargo, es requerido un monitoreo cuidadoso para detectar hipercalcemia (13,14).

Hiperparatiroidismo Esporádico

Es la forma de presentación más frecuente, y se debe a la presencia de un adenoma autónomo de las glándulas paratiroideas. Al igual que en otros adenomas, los estudios moleculares han encontrado defectos genéticos en el tumor. Mediante estudios de inactivación del cromosoma X se ha demostrado que son neoplasias monoclonales, es decir, el tumor de origina por expansión clonal de una célula genéticamente alterada (15).

Hasta en un 27% de los casos se ha encontrado mutaciones somáticas inactivadoras o con pérdida de función del gen supresor de tumor MEN 1(11q13) (15).

La sobre-expresión del protooncogén PRAD-1 (proteína reguladora del ciclo celular, ciclina D1) se ha encontrado en 18 a 40% de los tumores paratiroideos; resulta de la translocación pericentromérica del cromosoma 11 y produce una gran actividad del gen promotor de la PTH, favoreciendo una excesiva proliferación celular (5,15).

Síndromes hereditarios asociados con hiperparatiroidismo primario

Se presentan por alteraciones genéticas en la línea germinal que se heredan en forma autosómica dominante. El HPTP hereditario se presenta en etapas tempranas de la vida y existe el antecedente de la enfermedad en otros miembros de la familia (5,8).

Cuadro 1. Síndromes hereditarios asociados con HPTP

Síndrome	Defecto genético
NEM tipo 1	Inactivación del gen supresor de tumor MEN1,cromososa 11q13
NEM tipo 2 A	Mutación activadora del protooncogén RET,cromosoma 10 q11.2
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Mutación inactivadora del receptor sensor del calcio, cromosoma 3q2
Hiperparatiroidismo neonatal grave	Mutación homocigota del receptor sensor del calcio
HPTP y tumor mandibular	Mutaciones 1q22-32
HPTP familiar aislado	Mutación 1q21-q13

Victoria Mendoza Zubieta. Alfredo Reza Albarrán. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Abril 2006.pág. 201

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1:
En ésta los pacientes pueden presentar neoplasias paratiroideas, en hipófisis anterior o entero pancreáticas. El HPTP está presente en el 85% de los casos, el síndrome de Zollinger Ellison en un 35% y el prolactinoma en un 25 % de los casos.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar:
En esta alteración las células paratiroideas no pueden sensar el calcio produciéndose de esta forma secreción de PTH a pesar de valores elevados de calcio extracelular. La misma alteración se encuentra en el receptor sensor de calcio a nivel renal.

Hiperparatiroidismo severo neonatal primario:
Cursa con valores de calcio superiores a 16 mg/dl y niveles elevadísimos de PTH.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2:
Se caracteriza por hiperparatiroidismo, carcinoma medular del tiroides y feocromocitoma.

Hiperparatiroidismo asociado a tumor de mandíbula: Patología rara caracterizada por hiperparatiroidismo, fibromas osificantes de mandíbula, quistes renales, tumor de Wilms y hamartomas renales. Un 10% presenta carcinoma paratiroideo.

Anatomía patológica

En aproximadamente el 80 % de los pacientes adultos, el HTPT se debe a la presencia de un solo adenoma benigno, en el 10-11 % a adenomas múltiples, mientras que en el 10 % de los casos es debido a hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroides. El carcinoma paratiroideo es raro, se presenta en < 1% de los casos (16).

El adenoma es un tumor benigno encapsulado. Mediante el examen histológico es imposible distinguir en una sola glándula el adenoma de la hiperplasia. Los adenomas generalmente son únicos, los adenomas dobles son raros (4).

La hiperplasia de las glándulas paratiroideas en su forma clásica se presenta con el crecimiento global de las cuatro glándulas; en su forma seudoadenomatosa puede presentar variaciones en el tamaño.

Otras lesiones anatomopatológicas más raras con los quistes paratiroideos, los adenomas oncocíticos no funcionantes, el lipoadenoma o el hamartoma y la paratiromatosis (4,17).

Cuadro 2. Causas del hiperparatiroidismo primario esporádico. Experiencia de casos.

Tipo histológico	N:67%	%
Adenoma	56	83.58
Único	-54	-80.6
Múltiple (2 adenomas)	-2	-2.98
Hiperplasia	9	13.43
Carcinoma	2	2.98

Enrique Stoopen, Miguel F. Herrera, Juan Francisco Peña. Tratamiento quirúrgico del HPTP Victoria Mendoza Zubieta. Alfredo Reza Albarrán. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Abril 2006.pág. 233

Formas clínicas de presentación

-Asintomático
-Sintomático con enfermedad renal y ósea.
-Normocalcémico
-Con hipercalcemia y PTH inapropiadamente normal.
-Aguda o crisis paratiroidea.

El HPTP asintomático es la forma clínica más frecuente,80-85%de los casos. El diagnóstico se realiza de forma incidental por el hallazgo de hipercalcemia (5). La hipercalcemia es generalmente leve, no mayor de 1 mg/dl del límite normal superior (10.2 mg-dl). La PTH se encuentra de 1.5 a 2 veces su valor normal (10 a 65 pg/ml) y en 25 % de los casos puede progresar a la forma sintomática (18).

El HPTP con enfermedad ósea grave (osteodistrofia renal) y con enfermedad renal (litiasis, nefrocalcinosis y reducción del filtrado glomerular), se presenta en menos del 10% de los casos.

El HPTP normocalcémico con elevación de la PTH se presenta en el 10%. El diagnóstico de HPTP normocalcémico suele ser establecido en instituciones especializadas en donde la determinación de la calcemia el calcio iónico, y la PTHi son parámetros de rutina. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con elevaciones secundarias de la PTH como insuficiencia renal, trastornos gastrointestinales con mala absorción de la vitamina D y el calcio. Es una forma temprana del HPTP.

En el tercer Workshop internacional sobre el manejo del HPTP asintomático se reconoce oficialmente por primera vez la entidad del normocalcémico definiéndose como la presencia confirmada de concentraciones séricas de PTH elevadas en presencia de concentraciones normales de calcio sérico, siendo descartadas de manera cuidadosa todas las causas de HPT secundario.

El reconocimiento de este nuevo fenotipo del HPTP se apoya en un concepto, primero propuesto por Rao y colaboradores, que describen una cronología bifásica en su desarrollo clínico, con progresión de un desorden clínicamente

Dra. Juana Jiménez Arias, Médico internista y endocrinólogo

no reconocido con niveles normales de calcio y elevados de PTHi (Fase 1), seguido de una fase más tardía con alteraciones bioquímicas características dando lugar a la aparición de hipercalcemia (Fase 2) (19).

Hagstrom y colaboradores mostraron que los pacientes con HPTP normocalcémico tienen alteraciones tanto óseas como metabólicas (incremento de Las lipoproteínas proaterogénicas, el índice de masa corporal y los niveles de glucosa) que pueden aumentar el riesgo cardiovascular comparado con los controles y que mejoraban algunas de estas alteraciones, en forma significativa, cuando se les realizaba la paratiroidectomía (20).

El HPTP con hipercalcemia con PTH normal (de 30 a 65 pg/ml), o inadecuada supresión de la misma, es otra forma poco frecuente de presentación de la enfermedad. El diagnóstico diferencial con otras formas de hipercalcemia es relativamente sencillo: la hipercalcemia de etiología no paratiroidea produce supresión de las concentraciones de PTH a cifras inferiores a 20 ng/ml o indetectables.

Una forma inusual de presentación clínica es la **forma aguda**, que se presenta con hipercalcemia grave (mayor de 15 mg/dl) y concentraciones muy elevadas de PTH (4,5,21).

En un estudio realizado en el Insituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) por Reza y colaboradores la crisis hipercalcémica estuvo presente en el 18% de los casos. Los síntomas más frecuentes fueron dolor óseo inespecífico o mal localizado en 12 casos cada uno (57%). La alteración asociada más frecuentemente encontrada fue la nefrolitiasis en 10 casos (48%). El tratamiento médico inicial disminuyó la hipercalcemia de manera transitoria, requiriéndose de tratamiento quirúrgico para su control. La mayor frecuencia de crisis hipercalcémica se presentó en enfermedad benigna (81%), obteniéndose una eficacia de la cirugía para el control de la hipercalcemia grave del 100%. Sin embargo, en los casos con enfermedad maligna, sólo se logró un 25% de control de la hipercalcemia, con un 75% de recurrencia de la hipercalcemia grave a corto plazo y una mortalidad del 50% relacionada directamente con la enfermedad (22).

Manifestaciones clínicas del Hiperparatiroidismo primario

En la mayoría de los casos no existen síntomas (75-80%). Cuando hay manifestaciones, el cuadro clínico los podemos dividir en dos grandes grupos:

1.Manifestaciones debidas al efecto del exceso de PTH sobre el hueso

A) Osteopenia (cortical) 30% y un 15% osteopenia u osteoporosis vertebral o cadera.
B) Osteítis fibrosa quística: si el HPTP es severo y de larga duración. Ocurre en menos de 5%. Hay resorción ósea subperióstica, pérdida de la lámina dura dental, quistes óseos, tumores pardos, imagen en sal y pimienta en el cráneo (5,23). La afectación ósea en el HPTP ha sido reconocida desde que por primera vez fue descrita la enfermedad, siendo una de sus manifestaciones clínicas. Las alteraciones esqueléticas son variadas. Rara vez con graves con dolor óseo, deformidad, quistes óseos verdaderos, tumores pardos, resorción ósea subperióstica y susceptibilidad a las fracturas. Esta es la forma clásica enfermedad ósea del HPTP, la osteítis fibroquística (OFQ), descrita por vez primera hace 100 años. En la actualidad es rara encontrarla. En el momento de hacer el diagnóstico, la enfermedad ósea grave con síntomas está presente en menos del 15% de los enfermos y la OFQ radiológicamente está presente en menos del 5%. Esto es debido a que el diagnóstico se hace en fases más precoces.
Clínico-radiológicamente se aprecian tres formas de afectación ósea en el HPTP: la osteítis fibrosa, la osteoporosis y la osteoesclerosis.
La osteoesclerosis que suele ser difusa o localizada, es más frecuente en el HPT secundario (24).

2.Debidas a la hipercalcemia (ocurren cuando el calcio sérico es mayor de 12 mg/dl)

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario

Afección ósea	Osteítis fibrosa quística ,quistes óseos, tumores pardos, osteopenia u osteoporosis, dolores óseos
Afección renal	Nefrolitiasis, nefrocalcinosis, hipercalciuria e hiperfosfaturia, acidosis tubular, disminución del filtrado glomerular, poliuria, polidipsia
Síntomas músculo-esqueléticos	Debilidad muscular proximal, fatiga, atrofia muscular, condrocalcinosis, gota o seudogota
Gastrointestinales	Úlcera gástrica, pancreatitis aguda
Psiquiátricos	Depresión, disminución de la memoria, cambios en la personalidad, psicosis
Hematológicos	Anemia normocítica normocrómica
Síndrome hipercalcémico	Anorexia, náusea ,vómito, constipación, nicturia, poliuria, acortamiento del QT
Cardiovasculares	Hipertensión, acortamiento del QT, arritmias, miocardiopatía hipertrófica, bloqueo AV, bloqueo de rama, ICC, calcificación vascular, valvular o miocárdica, susceptibilidad para toxicidad a la digital
Reumatológicas	Mialgia, debilidad, fatiga, condrocalcinosis, artritis y artralgias
Neurológicas	Alteración de la concentración y la memoria,depresión,ansiedad,letargia,estupor y coma
Oculares	Calcificaciones corneales, queratitis, conjuntivitis

Victoria Mendoza Zubieta. Alfredo Reza Albarrán. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Abril 2006.pág. 20

Exámenes de laboratorio y gabinetes.

El diagnóstico definitivo del HPTP se establece con las pruebas de laboratorio. El calcio sérico se encuentra elevado en casi todos los casos (4,21). El calcio iónico es más específico que la concentración del calcio total. El calcio sérico total se utiliza con frecuencia corregido por las concentraciones de albúmina del paciente (0.8 mg/dl de calcio por cada gramo de albúmina por debajo de lo normal). La fórmula para determinar el calcio corregido para el nivel de albúmina sérica es la siguiente:

Calcio corregido = Calcio total medido + [(4-albúmina) x 0.8] (25).

La molécula intacta de PTH determinada mediante métodos inmunorradiométricos se encuentra elevada en 85 a 90% de los pacientes con HPTP (4.21). Hay hipofosfatemia en el 35% de los pacientes, aumento de la fosfaturia en más de un 50% e hipercalciuria hasta en el 30% de los pacientes.

La PTH puede alterar el equilibrio ácido-base por su efecto en el riñón, produciendo una ligera acidosis metabólica hiperclorémica.

En todos los pacientes con HPTP se encuentran elevados los marcadores de formación (osteocalcina, fosfatasa alcalina, propéptido carboxiterminal y aminoterminal del colágeno tipo I) y de resorción ósea (hidroxiprolina, fosfatasa ácida tartrato resistente, sialoproteína ósea enlaces cruzados de colágeno tipo I) y no es necesario medirlos.

Aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina en un 15% de los casos. Hay hipercloremia, por lo general mayor de102 meq/L. Algúnas fórmulas sugieren la presencia de HPTP:

- Relación Cloro/fósforo >33 (99% HPTP).
- Cloro-90/fósforo >5 (99% de los casos de HPTP).

La 25(OH)D está elevada en un tercio de los pacientes con HPTP.

En cuanto a las imágenes o gabinetes que se deben solicitar en la evaluación diagnóstica, tenemos: ecografía, radiografía o tomografía abdominal, buscando anomalías a nivel renal, sobre todo, litiasis o nefrocalcinosis.

Las imágenes no se utilizan para el diagnóstico del HPTP. La ecografía y la gammagrafía con 99mTc-Sestamibi son herramientas de localización útiles, pero pueden no detectar adenomas pequeños e hiperplasia paratiroidea (26). La identificación del tejido paratiroideo anormal se mejora con SPECT (Tomografía computarizada con emisión de fotones) combinado con TC (Tomografía computarizada) y es particularmente útil en casos de re-intervención quirúrgica. Imágenes adicionales para aquellas fallas en la cirugía o que se sospeche glándula paratiroidea ectópica: TC, RMN, gammagrafía paratiroidea con 11C-Metionina PET/CT (26).

Dra. Juana Jiménez Arias, Médico internista y endocrinólogo

Se debe realizar densitometría ósea central e incluir siempre el tercio distal del radio para valorar hueso cortical (tres sitios: columna lumbar de L1-L4, cadera y tercio distal del radio) (16).

Cuadro 4. Alteraciones de laboratorio más frecuentes en el HPTP

Parámetro	Rango normal	En el HPTP
Calcio sérico	8.2 a 10.2 mg/dl	↑
PTHi intacta	10 a 65 pg/ml	↑ o normal
Fósforo sérico	2.5 a 4.5 mg/dl	Normal o ↓
Calcio urinario/g creatinina	200 a 250mg/24h	Normal o ↑
Fosfatasa alcalina	30-120 U/L	↑
Índice calcio/depuración creatinina	0.02	> 0.02
AMP-c nefrogénico.	> 63%	↑
TmP/FG	2.3 a 4 mg/100 mL FG	Normal o ↓
Citrato /creatinina urinaria	➢0.2	Normal o ↓
Magnesio sérico.	1.8 a 2.1 mg/dl.	Normal o ↓

Índice calcio/depuración de creatinina =calcio urinario x creatinina sérica/ calcio sérico x creatinina urinaria. AMPc=adenosin monofosfato cíclico. TmP/FG= umbral renal del fósforo. Victoria Mendoza Zubieta. Alfredo Reza Albarrán. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Abril 2006.pág. 210

Diagnóstico Diferencial

Cuadro 5. Diagnóstico diferencial del HPTP: datos característicos de laboratorio

Entidad	PTHi	Calcio sérico	Calciuria (mg/24hs)	CCa/CCr	25(OH)D
HPTP	N↑/↑↑	↑	>200	0.010.05 (>0.02)	N,N↓
HHF	N,↑	↑	↓,<100	<0.01	N
HPPT+ deficiencia de vit D	↑	N,↑	N↓,↓(<200)		↓ (<20 ng/ml)
HPTP normocalcémico	↑	N	N		N
Hiperparatiroidismo secundario a déficit de vit D	↑	N,↓	↓		↓ (<20ng/ml)

CCa/CCr: aclaramiento calcio/aclaramiento creatinina; HHF hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HPTP: hiperparatiroidismo primario; N: normal; PTHi: hormona paratiroidea intacta;25(OH)D: 25-hidroxi-vitamina D.

W Guillermo Martínez Guerra et al. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico; recomendaciones acerca del manejo y tratamiento. Endocrinol Nutr.2013;60:456. e1-456.e6

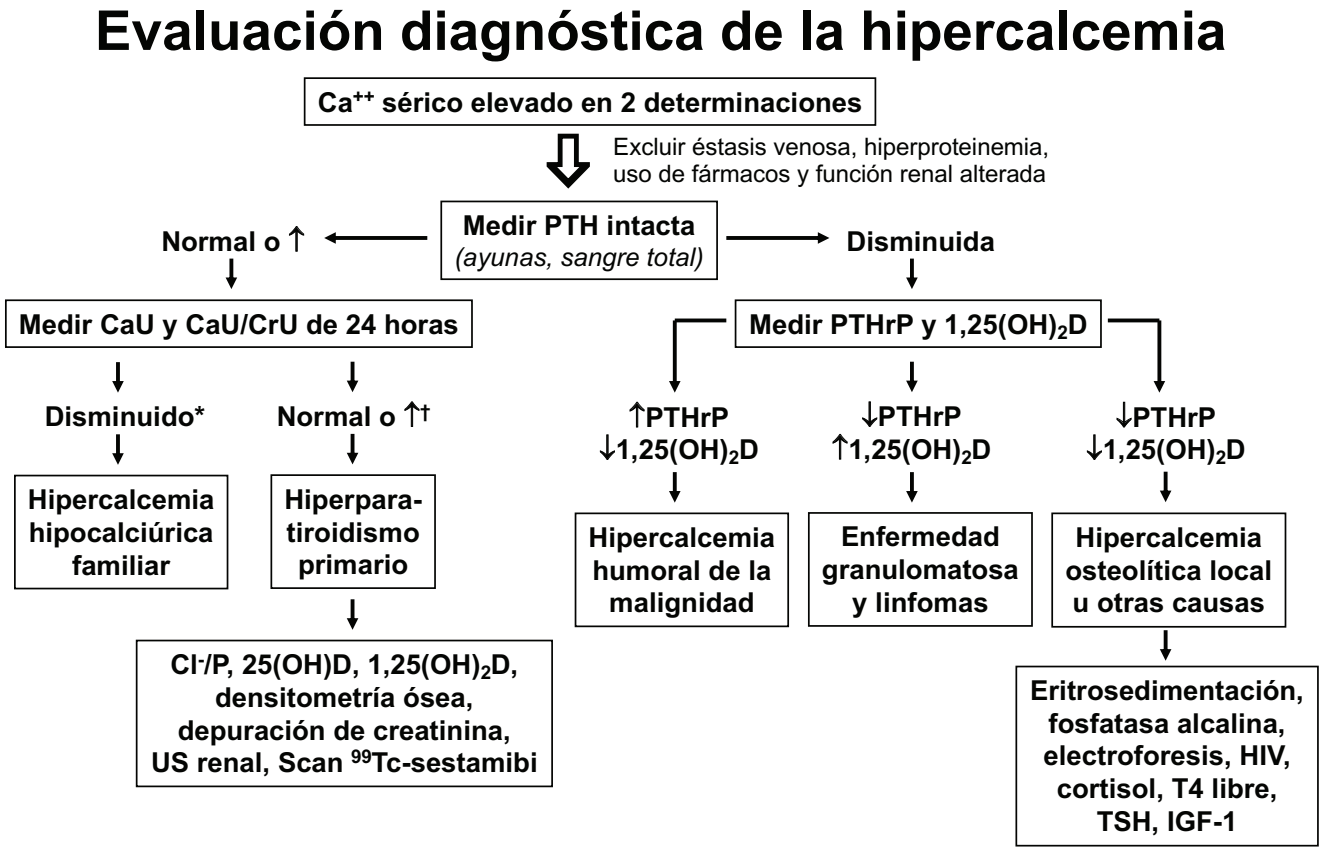
Cuadro 6. Diferencias entre hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Variable	HHF	HPTP
Edad inicio	Nacimiento	> 40 años
Calcio sérico	↑	↑
PTHi sérica	Normal o ligeramente ↑	↑
Fosfato sérico	Normal o ligeramente ↓	↓ o normal baja
Magnesio sérico	Normal ↑ o↑	Normal
1,25 oh 2D	Normal	Normal o ↑
Calcio urinario 24 h	↓ o normal	Normal o ↑
Depuración ca/cr	Generalmente <0.01	>0.01
Densidad mineral ósea	Normal	Normal o ↓

Depuración calcio/creatinina urinaria 24 horas = Ca urinario x Cr sérica/Ca sérico x Cr urinaria [HHF <0.01; HPTP 0.01 (1/3); > 0.02 (1/3); <0.02 (1/3)].

Victoria Mendoza Zubieta. Alfredo Reza Albarrán. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Abril 2006.

GRÁFICO NO. 2



Fuente: Cátedra de endocrinología del Dr. Yulino Castillo Núñez

Dra. Juana Jiménez Arias, Médico internista y endocrinólogo

Estudios de localización

Se pueden clasificar en dos grupos: invasivos y no invasivos (27). Los métodos no invasivos incluyen el ultrasonido, la TAC y la gammagrafía empleando talio-tecnecio o tecnesio-sestamibi. Los métodos invasivos son la arteriografía y el muestreo venoso múltiple.

Los estudios de localización son particularmente útiles en la identificación de glándulas ubicadas ectópicamente, en pacientes con enfermedad monoglandular y en glándulas francamente aumentadas de tamaño.

Los resultados más consistentes se han obtenido con el gammagrama con sestamibi, el cual ha demostrado tener una sensibilidad de 80 a 100%, para la detección de adenomas paratiroideos (27).

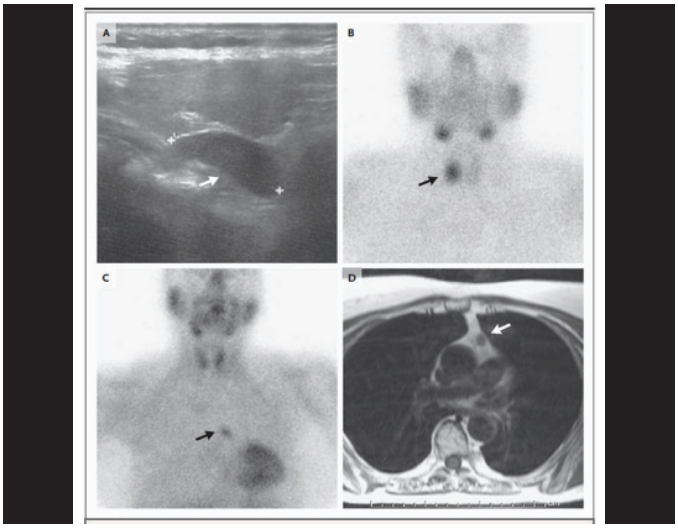
La reconocida eficiencia de la exploración quirúrgica para lograr la curación en 95% de los pacientes llevados a exploración inicial, aunada a una sensibilidad de los estudios de imagen que no excede el 80%,en la mayoría de los casos, ha llevado a la recomendación de no hacer la localización a menos que sean casos de HPT persistentes o recurrentes que requirieran re-exploración quirúrgica. Sin embargo, debido al creciente interés de tratar a los pacientes con procedimientos de invasión mínima, se ha generalizado prácticamente su uso.

Cuadro 7. Métodos de imagen usados para localizar el tejido paratiroideo anormal

Método de Imagen	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Características ,ventajas y limitaciones
Ultrasonografía	70.4-81.4%	90.7-95.3%	Seguro, no envuelve radiación, los adenomas son hipoecoicos, posteriores a la glándula tiroides, con vascularidad periférica. No puede detectar adenomas mediastínicos
Gammagrafía con Tc99-Sestamibi con emisión de fotones individuales	64-90.6%	83.5-96%	Ayuda con la localización, puede detectar tejido paratiroideo ectópico
Tomografía computarizada dinámica (4D)	89.40%	93.50%	Útil para detectar adenomas ectópicos o múltiples, también en pacientes que serán reintervenidos. Exposición a radiación
Imagen de resonancia magnética	88%	90%	Igual que la TC, pero sin la exposición a radiación

Karl L. Insogna. Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med 2018;379:1050-1059.

GRÁFICO NO. 3. IMÁGENES PARATIROIDEAS



Karl L. Insogna. Primary Hyperparathyroidism.N Engl J Med 2018;379:1050-1059.

En este gráfico podemos observar distintas imágenes diagnósticas de lesiones paratiroideas. En la figura A, observamos el lóbulo tiroideo derecho. Se observa una glándula paratiroides aumentada de tamaño, homogéneamente sólida, y marcadamente más hipoeoica que el tejido tiroideo adyacente. En la figura B, se observa en la fase retardada de la gammagrafía de paratiroides, una marcada área de captación a nivel del lóbulo tiroideo derecho. En el panel Muestra un adenoma paratiroideo mediastinal. En la D, una imagen de RMN muestra una lesión en la ventana aorto pulmonar. El paciente del panel A y B fue llevado a paratiroidectomía, mientras que el de la paratiroides ectópica, luego de realizar una esternotomía, se le extirpó el adenoma paratiroideo.

Tratamiento médico del HPTP

El instituto de Medicina recomienda seguir una ingesta adecuada de calcio para evitar elevaciones futuras de la PTHi (28). Hay que corregir la deficiencia o insuficiencia de 25(OH) D persiguiendo un nivel mayor de 30 ng/ml. En un estudio clínico randomizado se les administró a los pacientes una dosis diaria de 2,800 IU de vitamina D por 6 meses hasta lograr niveles de 38 ng/ml, con basales menores de 20 ng/ml,

sin que esto se acompañara de cambios en el calcio sérico o urinario, pero con reducciones importantes en los valores del C-telopéptido y los niveles de PTHi (29).

Los bifosfonatos son efectivos para prevenir disminuciones en la densidad mineral ósea y reducir el remodelado óseo (30).

El cinacalcet es un agente calcimimético que se une al receptor sensor del calcio, mimetizando la acción del calcio. El efecto neto es la reducción en la síntesis y secreción de PTH. Es eficaz para reducir el calcio sérico y debe considerarse para el HPTP sintomático cuando la cirugía no es una opción (31). Puede normalizar los niveles de calcio sérico en el 70% de los casos, pero los niveles de PTH sólo de forma modesta (32). En un largo estudio de 5 años mostró efectividad en normalizar los niveles de calcio, aún en casos de enfermedad severa, pero no se evidenció mejoría de la densidad mineral ósea (33). En este sentido, se ha sugerido su combinación con alendronato, para disminuir los niveles de calcio e incrementar la densidad mineral ósea (34).

Los datos con tratamiento médico actualmente son a corto plazo e insuficientes para justificar el tratamiento médico como una alternativa a la cirugía. No hay data de fracturas con cualquiera de las terapias médicas existentes 26).

Cuadro no 8. Tratamiento médico de la hipercalcemia sintomática y/o niveles de calcio >12 mg/dl (particularmente >14 mg/dl)

Agente	Dosis	Mecanismo de acción
Solución salina al 0.9%	2-4 litros EV por día por 1-3 días o 200 1 300 cc/h	Expansión del volumen / ↑ excreción urinaria del calcio
Furosemida	10-20 mg ev luego de hidratación	↓Reabsorción de calcio en túbulo contorneado distal y asa de Henle
Pamidronato	60-90 mg en 2-4 h ev	↓Resorción ósea
Ácido zoledrónico	4mg EV en 15 mins	↓Resorción ósea
Calcitonina	4-8 U/kg IM o SC c/6-12 hs	↓Resorción ósea
Hidrocortisona	200-400 mg ev /día por 3-5 días	↑Excreción urinaria de calcio/actividad de la 1-α-hidroxilasa

Victoria Mendoza Zubieta. Alfredo Reza Albarrán. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Abril 2006.

Otros tratamientos potenciales

- Plicamicina: 15-25 hasta 50 mg/kg/día ev para pasar en 6 h por 3-8 días.
- Nitrato de Galio: 200 mg/m2 ev continuo diaria por 5 días. Se considera más efectivo que la calcitonina.
- Hemodiálisis contra un baño bajo de calcio en casos severos o refractarios.
- PGE2: útiles en hipercalcemia maligna, respuesta rápida.

Indicaciones de cirugía

1. Hiperparatiroidismo sintomático o con complicaciones asociadas.
2. Hiperparatiroidismo asintomático con criterios de cirugía.

En esencia, la mayor parte de los pacientes con HPTP son tributarios a cirugía. En los pacientes sintomáticos, no existe duda sobre su indicación; sin embargo, hay controversias en el paciente asintomático (26).

Cuadro 9. Criterios de intervención quirúrgica en HPTP asintomático

Edad menor de 50 años
Calcio total >1mg/dl o 0.25 mmol/L o calcio iónico >0.12 mmol/L, del límite superior del valor de referencia
T-Score ≥ -2,5 DS en la columna lumbar, el cuello femoral, La cabeza femoral, la cadera total o 1/3 distal del radio, para mujeres posmenopáusicas o varones >50 años. Fractura por fragilidad.
Depuración de creatinina <60 cc/min
Cálculos, nefrocalcinosis o alto riesgo de cálculos
Hipercalciuria mayor de 400 mg/24hs con perfil bioquímico de alto riesgo de litiasis

Karl L. Insogna. Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med 2018;379:1050-1059

Dra. Juana Jiménez Arias, Médico internista y endocrinólogo

Técnicas quirúrgicas e indicaciones

A) Técnicas de invasión mínima: (exploración unilateral, paratiroidectomía endoscópica, video asistida y radioguiada). Indicadas en hiperparatiroidismo esporádico, ya que en el 80 a 85 % de los casos, corresponde a un solo adenoma (35). Hay que contar con dos requisitos:

- La localización prequirúrgica del adenoma paratiroideo.
- La determinación de las concentraciones de PTH antes y después de la paratiroidectomía.

Las principales ventajas son la mejor apariencia cosmética, menor dolor y estancia hospitalaria (36).

B) Método convencional o estándar: consiste en la exploración bilateral sistemática y ordenada de las 4 glándulas paratiroides y la confirmación del diagnóstico mediante el estudio histopatológico transoperatorio.

Está indicada en las siguientes condiciones:

1. Formas hereditarias del HPT.
2. Hiperparatiroidismo terciario.
3. Hiperparatiroidismo persistente: re-exploración.
4. Hiperparatiroidismo esporádico cuando los estudios de localización y la determinación de PTH intacta no están disponibles.

Vigilancia postoperatoria

Entre los problemas que pueden presentarse después de una paratiroidectomía está particularmente el desarrollo de hipocalcemia.

En los pacientes en quienes se manipulan en forma extensa las glándulas paratiroideas, o bien a quienes hay que practicarles paratiroidectomía subtotal ante la presencia de hiperplasia, el desarrollo de hipocalcemia debe llevarnos a hacer el diagnóstico diferencial entre dos entidades: el síndrome del "hueso hambriento" y el hipoparatiroidismo posoperatorio. El primero ocurre con mayor frecuencia en pacientes con HPT de larga evolución con enfermedad ósea intensa y puede predecirse por los niveles elevados de fosfatasa alcalina (37).

En el hueso hambriento, el fósforo disminuye junto con el calcio, como consecuencia de la incorporación de ambos elementos al hueso, mientras que en el hipoparatiroidismo el fósforo sérico aumenta.

En el cuadro a continuación se describen las complicaciones presentadas en el posquirúrgico de una serie de 67 casos de HPTP, operados en el INCMNSZ.

Cuadro 10. Resultados de la cirugía y complicaciones. Experiencia de casos.

Resultados	N=67	%
Curación	65	97.01
Persistencia del HPTP	2	2.99
Hipocalcemia transitoria	12	17.91
Síndrome de hueso hambriento	4	5.97
Hipopatiroidismo posquirúrgico	0	0
Lesión del laríngeo recurrente	0	0
Mortalidad periquirúrgica	0	0
Total	67	100%

Enrique Stoopen, Miguel F. Herrera, Juan Francisco Peña. Tratamiento quirúrgico del HPTP

Victoria Mendoza Zubieta. Alfredo Reza Albarrán. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Abril 2006.pág. 233

Seguimiento

- Evaluar anualmente calcio sérico, creatinina y depuración de creatinina.
- Evaluar con densitometría ósea anualmente.
- Evaluar pérdida de talla y dolor de espalda. En caso de síntomas, realizar radiografías para evaluar fracturas vertebrales.
- Si se sospecha de litiasis renal o nefrocalcinosis, se recomienda realizar una imagen abdominal como, ecografía,

radiografía o TAC junto a perfil bioquímico de litiasis de 24 horas (38).

Conclusiones

La prevalencia y la incidencia del HPTP han aumentado más de lo que previamente se había estimado, y su diagnóstico se ha simplificado mucho empleando métodos de laboratorio estandarizados radioinmunométricos (IRMA) para la medición de la molécula intacta de la PTH (PTHi). La paratiroidectomía sigue siendo el único tratamiento definitivo de esta enfermedad.

El mayor avance en los últimos años ha sido la mejoría en las técnicas de localización, lo que ha propiciado el desarrollo de una serie de técnicas quirúrgicas que se basan en el acceso limitado a la enfermedad, como la paratiroidectomía mínimamente invasiva, la paratiroidectomíavideo asistida y radioguiada.

La suplementación diaria con altas dosis de vitamina D, de forma segura mejora el estatus de vitamina D y disminuye la PTH en pacientes con HPTP, sin producir incrementos en el calcio sérico y/o urinario. El tratamiento con vitamina D es acompañado por disminución de la resorción ósea y mejoría de la densidad mineral ósea antes de la cirugía. En el post-quirúrgico, el tratamiento con vitamina D reduce la PTH y la fosfatasa alcalina.

Referencias bibliográficas

1. *Silverberg SJ. Natural history of primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin N Am 2000;29:451-464.*
2. *Lundgren E, Rastad J, Thrufjell E, Akerstrom Schneider DF,Chen H et al .Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. surgery 1997;121:287-294.*
3. *Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common ad polymorphic condition as illustrated by seventeen cases from one clinic. JAMA 1934;102:1276-1287.*
4. *Karl L. Insogna, M.D. Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med 2018;379:1050-1059.*
5. *5. Spivacow FR, Durán AS, Zanchetta MB. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico. Medicina 2014;74:457-461.*
6. *Snell SB, Gaar EE, Stevens SP. Parathyroid cancer, a continued the literature. Am Surg 2003;69:711-716.*
7. *Mark SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 2015;343:1863-1875.*
8. *Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. Lancet 1998;352:306-311*
9. *Randolph AC, Goodman WG: Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286: F1005-F1011*
10. *Miedlich S, Krohn K, Paschke R .Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol 2003; 59:539-554.*
11. *Schneider AB, Gierlowski TC, Shore F . Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. clin Endocrinol Metab 1995;80:254-257.*
12. *Griebeler F . Incidence of Thiazide-Associated Hypercalcemia Clin Endocrinol Metab, March 2016;101:1166-1173.*
13. *Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I. Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism-A new indication for an old medication? J Clin Endocrinol Metabolism 2017;102:1270-1276.*
14. *Middler S, Pak CY, Murad F, Bartter FC. Thiazide diuretics and calcium metabolism. Metabolism 1972;22:139-146.*
15. *Larsson C. Dissecting the genetic of hyperparathyroidism: new clues form an old friend. J Clin Endocrinol Metabol 2000;85:1752-1754.*
16. *Karl L. Insogna, M.D. Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med 2018;379:1050-1059.*
17. *Dellellis RA.Tumors of the parathyroid gland. Armed Forces Institute of Pathology 1993;6:176-204*
18. *Siverberg SJ. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism Clin Endocrinol Metab 1999;84:2275-2285.*
19. *Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfit AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic*

Dra. Juana Jiménez Arias, Médico internista y endocrinólogo

disease course. Clin Endocrinol Metab 1988;67:1294-1298.

20. *Hagstrom E, Lundgren E, Rastad et al. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at al population-based screening. Eur J Endocrinol 2006;155:33-39.*
21. *Pallais JC, Kifor O, Chen YB, Slovik D, Brown EM. Hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. N Engl J Med 2004;351;362-369.*
22. *Velázquez D, Camino R, Reza AA, Herrera MF. Características clínicas y evolución de la hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos quirúrgicamente. Rev Invest Clin 2020;52:618-624*
23. *Khan A, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism pathophysiology and impact on bone. JAMA 2000;163:184-187.*
24. *M. Díaz Curiel y J. Espinoza Pineda. Hiperparatiroidismo primario y afectación ósea. REEMO 2002;12:52-54*
25. *Sanders LR. Hipercalcemia. Endocrine secrets1998;87:81-90.*
26. *A.A. Khan, D.A. Hanley, R. Rizzoli. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int 2017;28:1-19.*
27. *Howe JR. Minimally invasive parathyroid surgery. Surg Clin North Am 2000; 18:1399-1426.*
28. *Ponce JL, Meseguer M , Sebastián C. Avances en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. Cir Esp 2003; 74:4-9*
29. *Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1072-1080.*
30. *Syed Z, Khan A. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2000;6:385-388.*
31. *31.Peacock MA, Borofsky M. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometry outcomes in a five- year study. Clin Endocrinol Metab 2009;94:4860-4867.*
32. *Nemeth Ef, Fox J. Calcimimetic compounds: a direct approach to controlling plasma levels of parathyroid hormone in hyperparathyroidism. Trends Endocrinol Metab 1999;10:66-71.*
33. *Mendoza V, Reza AA. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Publidisa Mexicana 2006;215-235*
34. *Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metabol 2014;99:3561-3569.*
35. *Howe JR: Minimally invasive parathyroid surgery. Surg Clin North Am 2000; 80:1399-1426.*
36. *Summers GW.Parathyroid exploration. A review of 125 cases. Arch Otolaryngology Head Neck Surg 1991;31:390-397.*
37. *Schneider DF, Mazeh H, Chen H. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. Ann surg 2014;259:563-568*
38. *Bilezikian JP. Hyperparathryroidism. Lancet 2018;13:391-398*
39. *Shoback Hyperparathyroidism. N Engl J Med 2008 ;359 :391-99*
40. *Einserbarth GS.Autoinmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004 ;350:2068-2078*
41. *Spivacow FR, Durán AS, Zanchetta MB. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico. Medicina 2014;74:457-461.*
42. *Martínez G. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico; recomendaciones acerca del manejo y tratamiento. Endocrinol Nutr.2013;60: 456.e1-456. e6*
43. *Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1072-1080.*
44. *Roizen J , Levine M. A meta-Analysis comparing the biochemistry of primary Hyperparathyroidism in youths to the biochemistry of primary hyperparathyroidism in adults Clin Endocrinol Metab 2014;99:4555-4564.*
45. *Griebeler ML, Keams AE, Ryu E. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1166-1173.*
46. *Tsvetov G, Hirsch D, Shimon II. Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism-A new indication for an old medication?. J Clin Endocrinol Metabolism 2017;102:1270-1276.*

Excelente
BIODISPONIBILIDAD Y TOLERANCIA

Varias presentaciones

TIGOFAR
LEVOTIROXINA SODICA

FARQUI

Para un
control metabólico
efectivo

Varias presentaciones

FARQUI

VildaGlux® - M
Vildagliptina + Metformina HCl

ESTUDIO AWARD 2 DEMUESTRA **EFICACIA SUPERIOR DE TRULICITY** EN COMPARACIÓN CON INSULINA GLARGINA **SIN NECESIDAD DE TITULACIÓN**[1]

La simplicidad de **Trulicity®**, le dará la **confianza** de que su paciente lo va a hacer bien desde el principio

1 aplicación semanal[3]

Mínimo riesgo de hipoglucemia[1]

100% lista para usarse[2]

Dosis exacta que no requiere reconstitución ni titulación[1]

Aguja integrada y oculta[2]

1. DESTAPAR[2]
2. COLOCAR Y DESBLOQUEAR[2]
3. PRESIONAR Y MANTENER[2]

Lilly

trulicity®
(Dulaglutida) aplicación semanal

1. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). Diabetes Care. 2015. 38: 2241-2249.
2. Trulicity®. Información Para Prescribir Amplia.

Calendario SODENN | 2020

Actividades de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

SODENN

Junio 2020

Martes 9

Novo Nordisk, Cuando la variabilidad es una prioridad. Importancia de la eficacia en la elección del tratamiento. Dra. Rossy Belliard, y Dr.José Lantigua Región Norte

Miércoles 10

AstraZeneca, Dra. Mariela Bueno, Región Norte

Jueves 11

Lilly, Perfilando al paciente diabético
Dra. Rosario Arechavaleta (MX)

Martes 23

Tratamientos modernos en tiroides: Cirugias sin Cicatriz, inyección con etanol y radio frecuencia. Actividad conjunta con NY Mount Sinay Hospital, Dra. María del Pilar Brito., Dr. Gustavo Fernandez-Ranvier, Dr. Hyunsuk Suh

Miércoles 24

Asofarma y Emory
COMBATIENDO LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES
Curso de Especialización en Obesidad y Metabolismo
I.Epidemiología de la Obesidad y sus complicaciones en Centro y Sur América
Patricio Lopez Jaramillo & Rodolfo J. Galindo

Jueves 25

Hiperparatiroidismo, diagnóstico y manejo actual, Dra. Marisela Ramírez

Martes 30

Pruebas discordantes en la función Tiroidea, Dra. Susana Ebner, Indicaciones quirúrgicas del hiperparatiroidismo, Dra. Catherine McManus. Actividad conjunto con el NY Presbiterian Hospital

Julio 2020

Jueves 2

Novo Nordisk. Importancia en la eficacia en la elección del tratamiento, Dra. Maria Bell

Miércoles 8

Asofarma y Emory
COMBATIENDO LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES
Curso de Especialización en Obesidad y Metabolismo
II. Obesidad como una enfermedad crónica: ABCD
Jeffrey Mechanick, MD.

Miércoles 15

Merck Serono. Uso adecuado de levotiroxina
Dra. Alicia Troncoso, Merck

Calendario SODENN

Jueves 16

Lilly. Evolución de las guías de tratamiento de la DM2
Dr. Mauricio Arenas (COL).

Miércoles 22

Asofarma y Emory
COMBATIENDO LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES
Curso de Especialización en Obesidad y Metabolismo
III. Algoritmo de Tratamiento de la Obesidad Jeffrey Mechanick and Lopez Jaramillo

Sábado 25

MSD. Actividad de conferencias POST ADA.

Martes 28

Lanzamiento de metformina de Laboratorio MALLEN, Dra. Ruth Báez G.

Agosto 2020

Martes 4

Actividad de ALAD en cunjunto con NOVO Nordisk y SODENN, Dr. Enrique Morales, México.

Miércoles 5

Asofarma y Emory
COMBATIENDO LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES
Curso de Especialización en Obesidad y Metabolismo
IV. Tratamiento Farmacológico de la Obesidad Timothy Garvey & Helard Manrique

Martes 11

NOVO Nordisk. Insulinoterapia, Dra. Ruth Báez

Jueves 13

Lilly, Evidencia de Eficacia y Conveniencia de los análogos de GLP1, Dr. Fabiana Vásquez Agentina

Miércoles 19

Asofarma y Emory
COMBATIENDO LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES
Curso de Especialización en Obesidad y Metabolismo
V. Experiencie en con Fertermina / Topiramato en U.S.A y Latino-America
Timothy Garvey and Helard Manrique

Miércoles 26

AstraZeneca
Casos clinicos de diabétes mellitus, Dra. Alicia Troncoso / Dra. Ruth Báez

Actividades de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

2020

SODENN

Septiembre

Jueves 3

Actividad con Novo Nordisk

Lunes 7

Asofarma y Emory
COMBATIENDO LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES
Curso de Especialización en Obesidad y Metabolismo
VI. Síndrome Metabólico y Prediabetes en pacientes con Obesidad
Guillermo E. Umpierrez & Francisco Gómez Pérez

Jueves 10

Lilly, Adherencia en el tratamiento de la DM2
Dr. Helard Manrique (PER)

Jueves 17

Asofarma y Emory
COMBATIENDO LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES
Curso de Especialización en Obesidad y Metabolismo
VII. Riesgo Cardio-Metabolico en Latinos con Obesidad
Mauricio Cohen & Yulino Castillo

Miércoles 30

Asofarma y Emory
COMBATIENDO LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES
Curso de Especialización en Obesidad y Metabolismo
VIII. Higado Graso y Obesidad en Latinos Kenneth Cusi & Yulino Castillo

Octubre

Viernes 9 - Domingo 11

Simposio Endocrinología, Región Norte

Martes 20

Celebración Día Mundial de la Osteoporosis

Viernes 23 - Domingo 25

Encuentro virtual Centroamericana y del Caribe de Endocrinología por la Federación Centroamericana y del Caribe de Endocrinología

Noviembre 2020

Jueves 12

Conferencia Día Mundial de la Diabetes, Actividad virtual con NOVO Nordisk.

Sábado 14

Conferencia Día Mundial de la Diabetes

Diciembre 2020

Sábado 5

Almuerzo NAVIDAD SODDEN

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

La Sociedad Dominicana De Endocrinología Y Nutrición (SODENN) es una asociación sin Fines de Lucro de conformidad con las leyes de la República Dominicana.

SODENN | SOCIEDAD DOMINICANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN Fundada en el 1974

www.sodenn.com

Tenemos en venta y promoción

- T-Shirts
- Sombrillas
- Batas médicas
- Gorras
- Toallas
- Lapiceros

Contáctanos
Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN)
Avenida Independencia No. 157, Apt. 501, Edificio Médico Profesional G-5,
Santo Domingo, República Dominicana RNC: 4-01-51661-6 / Tel. 809-221-8894