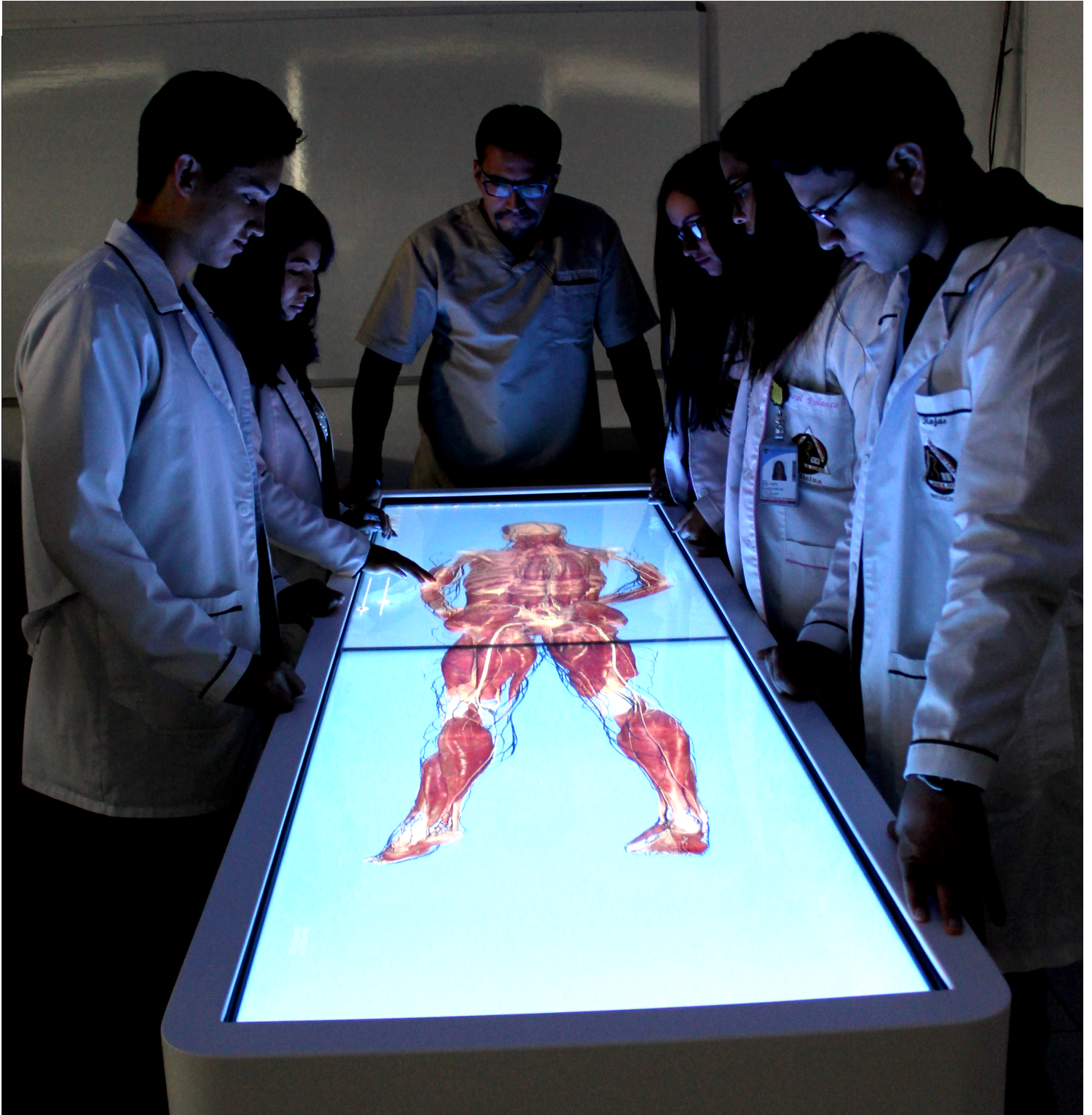


R E V I S T A

cuarzo

Publicación de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas

Edición impresa ISSN: 0121-2133 • Edición en línea ISSN: 2500-7181 • Volumen 22 Número 2 • Julio - Diciembre 2016 • Bogotá - Colombia



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS

RECTORA: Doctora Ana María Piñeros Ricardo

VICERRECTOR ACADÉMICO: Doctor Luis Gabriel Piñeros Ricardo

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: Doctor Juan David Piñeros Ricardo

DECANO DE MEDICINA: Doctor Jaime García Cadena

DECANA DE ENFERMERÍA: Doctora María Antonina Román Ochoa

REVISTA CUARZO (REC)

EDITOR

LUIS MIGUEL POMBO OSPINA

Ingeniero Químico, Magister en Ciencias Biológicas.

Director del Centro de Investigación, Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

COMITÉ EDITORIAL Y CIENTÍFICO

ANDRÉS TOVAR PÉREZ, PH.D.

Associate Professor, School of Engineering and Technology,
Purdue University, Indianapolis.

RENATO ANTONIO GUZMÁN MORENO, MD.

Docente-Investigador, Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

ERICSSON DAVID COY BARRERA, PH.D.

Docente- Investigador. Departamento de Química,
Universidad Militar Nueva Granada.

JUAN DAVID RAMÍREZ GONZÁLEZ, MSc, PH.D.

Profesor Principal, Universidad del Rosario.

SANDRA PAOLA SANTANDER GONZÁLEZ, PH.D.

Docente- Investigador. Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

DANIEL ALFONSO BOTERO ROSAS, MD, PH.D.

Docente-Investigador, Universidad de la Sabana

OSCAR EDUARDO RODRÍGUEZ AGUIRRE, MSc, PH.D.

Docente-Investigador, Universidad EL Bosque.

ANÍBAL TEHERÁN VALDERRAMA, MD, MSc,

Epidemiólogo, Universidad del Rosario.

VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO, MD, MSc,

Epidemiólogo, Docente-Investigador,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

IVÁN ALBERTO MÉNDEZ RODRÍGUEZ, MSc.

Docente-Investigador, Vice-Decano,
Facultad de Medicina - Universidad Militar Nueva Granada.

Enfoque y Alcance

La Revista Cuarzo (REC) es la revista científica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas que constituye uno de los órganos informativos de la Institución, su principal propósito es divulgar semestralmente, los resultados originales derivados de proyectos de investigación en áreas de la salud, ciencias básicas y ciencias afines.

Para su publicación, la REC tendrá en cuenta los siguientes tipos de documentos en idioma español o inglés:

- Artículos originales: son trabajos que presentan resultados de investigación que no han sido publicados en otras revistas científicas. Su extensión debe ser máximo de 7000 palabras. En el caso de revisiones sistemáticas y meta-análisis deben seguir los lineamientos de la Guía metodológica PRISMA. En el caso de tratarse de investigaciones en un área del conocimiento específico, se deben seguir las normas internacionales oficiales según corresponda (CONSORT, STROBE, STARD, GRADE, etc. Verificar en Lista Guía de comprobación en: www.equator-network.org).

- Artículos de revisión: son trabajos en los que el autor, experto en el tema, emplea publicaciones primarias (artículos originales, de revisión, de reflexión, reportes de caso, entre otros), para mostrar el estado actual del conocimiento de un tema específico y realizar un análisis detallado de la información presentada. Debe tener mínimo 50 citas bibliográficas. Su extensión debe ser máximo de 12000 palabras.

- Artículo corto: es un documento en el cual se presentan resultados parciales de un proyecto de investigación, los cuales, debido a su impacto, se considera esencial publicarlos antes de que finalice el proyecto.

- Reporte de caso: escrito en el cual los resultados de una situación en particular aparecen al considerarse nuevos hallazgos, metodologías o terapias asociadas con una revisión crítica y corta del estado del arte a nivel mundial de los casos similares presentados a nivel mundial. La REC publicará reporte de casos originales e interesantes que contribuyan al conocimiento médico. Debe incluir de 6 a 12 citas bibliográficas y en su estructura incluir Abstract (descripción del caso, hallazgos clínicos, tratamiento, resultados y relevancia clínica), introducción, descripción del caso, discusión y referencias. Éstos deben seguir los lineamientos de la Guía metodológica CARE y reunir uno de los siguientes criterios:

- Efectos adversos no declarados o inusuales o interacciones adversas que involucren medicamentos.
- Presentaciones inusuales o no esperadas de una enfermedad. Nuevas asociaciones o variaciones en la presentación de una enfermedad.
- Presentaciones, diagnóstico y/o manejo de enfermedades nuevas y emergentes.
- Asociación inesperada entre síntomas y enfermedades.

- Un evento inesperado en el curso de la observación o el tratamiento de un paciente.
- Hallazgos que arrojan nueva luz sobre la posible patogénesis de una enfermedad o un efecto adverso.

Proceso Editorial

Los artículos deben ser sometidos a través del sitio Web de la revista (REC), <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo>, acompañados de una carta dirigida al Editor, firmada por todos los autores, presentando el trabajo y manifestando que no ha sido publicado ni sometido para publicación en otras revistas (descargar formato) y que los autores no tienen conflicto de intereses. Los trabajos recibidos tendrán una primera revisión por parte del Comité Editorial/Científico, quienes tendrán en cuenta parámetros como calidad del trabajo, originalidad, pertinencia y normas de presentación. Los manuscritos preseleccionados serán enviados a revisión por pares externos, expertos en las temáticas abordadas. Los pares contarán con 15 días calendario para evaluar los artículos y la evaluación deberá ser realizada en el formato de evaluación de la Revista (REC), emitiendo conceptos de aprobado sin modificaciones, aprobado con modificaciones (mayores o menores) o rechazado. En caso de que los trabajos requieran ser ajustados, los autores contarán con un tiempo máximo de ocho días calendario para efectuarlos, cambios que deben ser consignados en una carta dirigida al Editor. El proceso de evaluación será doble ciego, los evaluadores no conocerán los nombres de los autores, ni éstos los nombres de los pares evaluadores.


Consideraciones éticas

En sus publicaciones la REC contempla las políticas relacionadas con aspectos éticos que se encuentran en World Association of Medical Editors (WAME) (<http://www.wame.org/about/recommendations-on-publication-ethics-policie>)

Política de acceso abierto

Esta revista proporciona un acceso abierto a su contenido, teniendo en cuenta el principio de que ofrecer al público un acceso libre a las investigaciones ayuda a un mayor intercambio global del conocimiento y no se hace responsable de los contenidos publicados.

Política sobre derechos de autor

Los autores que publican en la revista se acogen al código de licencia creative commons 3.0 de atribución no comercial sin derivados y compartir igual. 

La REC se acoge al acuerdo sobre Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas, elaborado por el Comité Internacional Directores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>). Por este motivo todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editorial con el fin de vigilar que se respeten las normas descritas en el acuerdo y este documento.

Recuerde que para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales a su concepción y diseño, al análisis e interpretación de los datos o a la revisión crítica de una parte esencial del contenido intelectual. La “autoría por cortesía” es inaceptable. El aporte de muestras o reclutamiento de pacientes para una investigación, no constituyen autoría y una mención en los agradecimientos es suficiente para este tipo de contribución.

Antes de someter su trabajo debe tener en cuenta que el manuscrito se encuentre en formato Microsoft Word, tipo de letra Times New Roman tamaño 12, interlineado 1.5, con numeración de cada línea del texto.

Los artículos deben ser sometidos a través del sitio Web de la revista (REC), <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo>, en caso de presentar alguna dificultad los manuscritos deben ser enviados al correo electrónico: cuarzo@juanncorpas.edu.co en el formato solicitado.

Los trabajos originales deben seguir la siguiente secuencia:

Página titular

Debe incluir:

- El título del trabajo con un máximo de 100 caracteres, centrado, en negrilla y en español e inglés.
- Nombres y apellidos del autor y los colaboradores, utilizar superíndices numéricos para hacer las filiaciones de cada autor, estas deben incluir títulos académicos y el nombre de la institución a la que pertenece cada uno.
- Se deben especificar las fuentes de ayuda bien sea en forma de subvenciones, equipos o medicamentos, para la realización del trabajo, al igual que la declaración de cualquier conflicto de interés por parte de los autores, sobre todo en el caso de trabajos auspiciados por la industria privada.
- Autor de correspondencia y dirección electrónica.
- Nombres y direcciones electrónicas de dos (2) posibles pares evaluadores postulados por los autores que podrían ser o no ser considerados por el Comité Editorial.

Resumen y Abstract

Describe de manera breve y estructurada el trabajo, no exceder de 350 palabras.

Palabras clave

Máximo cinco en español e inglés, deben ser términos MESH o DeCS.

Texto del trabajo

Introducción: Se recomienda incluir los antecedentes más importantes del tema estudiado, describe la situación actual, el conocimiento del problema y la pertinencia del trabajo, así como también plantea el propósito del estudio.

Materiales y Métodos: Describe el tipo y el diseño del estudio, población estudiada, variable resultado y variable secundaria, plan de recolección de datos, plan de análisis y consideraciones éticas. Dependiendo del tipo de estudio, se deben incluir los materiales y reactivos empleados para el desarrollo del trabajo.

Cuando se informe sobre experimentos en humanos y animales, es indispensable tener la aprobación del Comité de Ética de la Institución en donde se realizó el estudio y estar de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 2000, Ley 84 de 1989 y Resolución 8430 de 1993. No se mencionará nombre de pacientes, sus iniciales, número de historia clínica ni cualquier otro dato que permita su identificación.

Resultados: Corresponden a los hallazgos más importantes de la investigación, deben ser coherentes con los objetivos planteados. En éste apartado, únicamente se presentarán los resultados y no el análisis de los mismos.

Discusión: Debe presentarse como una sección independiente, incluye un análisis en el que se relacionen los resultados obtenidos con el marco conceptual existente.

Conclusiones: Mencionar las ideas finales más relevantes obtenidas a partir de los resultados y la discusión.

Agradecimientos: es importante escribir aquí los agradecimientos a las instituciones que financian los trabajos y a las personas que contribuyeron en la realización de su investigación.

Referencias Bibliográficas: en el texto, deben presentarse numeradas en orden de aparición, y las referencias completas se ubican al final del manuscrito en estilo Vancouver (<http://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>)

Tablas: deben estar incluidas en el texto, numeradas en orden de aparición y con sus respectivos pie de tabla, no deben incluir líneas horizontales ni verticales.

Figuras: se presentarán como archivos jpg, gif o tiff con 300 dpi (figuras sencillas o gráficas) y 600 dpi (imágenes o fotografías), Adicionalmente, se debe realizar una lista de figuras que incluya: el número de la figura, el título y la leyenda.

Nombres científicos: los nombres científicos de plantas, animales, insectos, parásitos, virus y bacterias se deben escribir de acuerdo al sistema binomial de género y especie, siguiendo los códigos de nomenclatura botánica y zoológica. Debe ir en letra cursiva, el género con la primera letra en mayúscula y la especie en minúsculas. Ejemplos: *Caesalpinia spinosa*, *Staphylococcus aureus*.

Sistema de medidas: se debe emplear el Sistema Internacional de Unidades (SI).

Ecuaciones: las expresiones matemáticas y fórmulas deben ser estructuradas con el editor de ecuaciones del editor de texto Microsoft Word; serán enumeradas con números arábigos entre paréntesis, número que será el identificador de la ecuación en el texto.

Abreviaturas: es la representación gráfica reducida de una palabra o grupo de palabras, obtenida por eliminación de algunas de las letras o sílabas finales o centrales de su escritura completa, y que siempre se cierra con un punto. Se deben definir cuando aparezcan por primera vez en el texto, entre paréntesis, salvo si se trata de unidades de medida común. Ejemplo: reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Antes de enviar su manuscrito tenga en cuenta la siguiente lista de verificación:

- Es un artículo original*
 - El manuscrito no ha sido sometido ni publicado en otra revista*
 - Los autores cumplen con las normas internacionales de autoría*
 - Se ajusta al formato de la REC*
 - Se realizó la carta de presentación del manuscrito*
 - Se realizó la carta al Editor*
-

La Revista Cuazo, es la revista científica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas que constituye uno de los órganos informativos de la Institución.

Título abreviado: rev cuarzo (En línea)

Edición impresa ISSN: 0121-2133

Edición en línea ISSN: 2500-7181

Editado en Bogotá, D.C., Colombia.

La correspondencia dirigida a la Revista Cuarzo debe ser enviada a la Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Carrera 111 No. 159A-61 Suba, Bogotá, Colombia; teléfonos: 6622222 ext. 244. Correo electrónico: miguel.pombo@juanncorpas.edu.co, sitio web: <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo/index>

Artículos originales

- Modelo de interacción entre quercetina (3,5,7,3p,4p-pentahidroxiflavona) y factor de choque térmico (HFS) humano73
Diana C. Clavijo B.; Juvenal Yosa R.; Orlando E. Acevedo S.; Claudia Cifuentes; Carlos M. Estévez-Bretón R.

Artículo de revisión

- Modelos predictivos de riesgo cardiovascular80
Eduardo Antonio Burgos Martínez, Andrés Felipe Ramírez, Erika Sofía Villamil
- Calcio como agente terapéutico en osteoporosis.....92
Gladys Roa; Karina Guzmán; William Rodríguez; Renato Antonio Guzmán

Reporte de caso

- Síndrome Miller Fisher: un reporte de caso y diagnósticos diferenciales.....113
Jose Antonio Páez Tovar; Miguel Ángel Ruiz Barrera; Mateo Alejandro Rodríguez Delgado; Laura Melissa Arango Patiño; María Claudia Barrera Céspedes

Modelo de interacción entre quercetina (3,5,7,3p,4p-pentahidroxi flavona) y factor de choque térmico (HFS) humano

Diana C. Clavijo B.^{1,2}, Juvenal Yosa R.³, Orlando E. Acevedo S.⁴, Claudia Cifuentes⁵, Carlos M. Estévez-Bretón R.⁶

¹ Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

² Grupo de Investigación en Farmacología Vegetal “GIFVTA” Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

³ Departamento de Química, Universidad de Basilea, Suiza.

⁴ Departamento de Física, Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana.

⁵ Grupo de Inmunobiología y Biología Celular, Departamento de Nutrición y Bioquímica, Facultad de Ciencias Pontificia Universidad Javeriana.

⁶ Laboratorio de Investigación en Sistemas Inteligentes, Línea de Investigación en Bioinformática – BioLISI. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia: Dra. Diana C. Clavijo B.
diana.clavijo@juanncorpas.edu.co

Como citar: Modelo de interacción entre quercetina (3,5,7,3p,4p-pentahidroxi flavona) y factor de choque térmico (HFS) humano. Clavijo DC, Yosa J, Acevedo OE, Cifuentes C, Estévez-Bretón R. CM. Cuarzo 2016; 22 (2): 73-79.

Recibido: 25 de agosto de 2016.
Aceptado: 15 de noviembre de 2016.
Publicado: 30 de diciembre de 2016.

Licencia creative commons



Resumen

INTRODUCCIÓN. La expresión de las proteínas de choque térmico (HSP) inducibles por estrés esta regulada por el factor de choque térmico (HSF), el cual existe en forma inactiva monomérica y que al trimerizarse es capaz de unirse al DNA activando la transcripción de las HSP.

OBJETIVO. Diseñar un un modelo computacional que contribuya a elucidar las posibles interacciones entre el flavonoide quercetina y proteínas como el HSF-1.

METODOLOGÍA. Para observar cómo la quercetina afecta posiblemente la trimerización de la HSF se realizó el modelo por homología de humano del factor de shock térmico (HSF-1), obteniendo un modelo con alta homología estructural con la misma proteína de *Kluyveromyces lactis*, este modelo fue usado para realizar docking con el flavonoide quercetina (3,5,7,3p,4p-pentahidroxi flavona).

RESULTADO Y CONCLUSIÓN. El resultado del docking mostró que la quercetina se une a un loop (“ala”), que es de importancia para la interacción entre proteína-proteína, probablemente afectando la trimerización de esta..

PALABRAS CLAVE: Flanoides, Quercetina, Proteinas de choque térmico, Simulación del Acoplamiento Molecular.

Interaction model between quercetin (3,5,7,3p,4p-pentahydroxiflavone) and human shock thermic factor (HFS)

INTRODUCTION. The expression of the HSP stress inducted are regulated by the Shock Thermic Factor (HSF), that exists in an inactive form as a monomer and when it becomes a trimer can make a bind to DNA activating the HSP transcription.

OBJECTIVE. Design a computational model that helps elucidate possible interactions between quercetin flavonoid and proteins such as HSF-1.

METHODOLOGY. To observe how the quercetin possibly affects the timerization of HFS, we make an homology model of the human shock factor (HFS-1), obtaining a high structural homology model with the same protein in *Kluyveromyces lactis*, this model was used to make docking with the flavonoid quercetin (3,5,7,3p,4p-pentahydroxiflavone).

RESULTS AND CONCLUSION. The doking result shows that the quercetin docks to a loop (wing), that is important in the protein-protein interaction, possibly affecting they're trimerization.

KEYWORDS: Flanoids, Quercetin, Heat-shock proteins, Molecular Dynamic Simulaton.

Introduccion

Las proteínas de choque térmico son un grupo de proteínas evolutivamente conservadas presentes desde bacterias hasta células animales altamente especializadas. Son componentes integrales de la maquinaria celular especializada en responder a cambios ambientales, interviniendo en el correcto plegamiento y protección de las proteínas celulares. Algunas se expresan constitutivamente, mientras otras son inducidas por estrés, y permiten la supervivencia celular en condiciones altamente desfavorables. Además, ha sido reportado que estas proteínas son expresadas en altas concentraciones en células cancerosas por ejemplo indicando su posible participación en procesos oncogénicos (1), y por otro lado limitando en algunos casos la eficacia de los tratamientos anticancerígenos.

Ha sido demostrado que la sobreexpresión de algunas de éstas proteínas como las HSP70 (proteínas de choque térmico con peso molecular de 70 Kda) incrementan el potencial tumorigénico en células de roedores (2,3), mientras que su disminución favorece la regresión del tumor [4,5].

La quercetina es un flavonoide presente en diversidad de frutas y verduras. Se ha reportado infinidad de efectos farmacológicos dentro de los cuales podemos citar como agente antitumoral, inhibidor de la expresión de HSP (proteínas de shock térmico) [6] entre otros.

La expresión de las HSP inducibles por estrés esta regulada por el HSF (factor de choque térmico), el cual existe en forma inactiva monomérica y que al trimerizarse es capaz de unirse al DNA activando la transcripción de las HSP. La sola unión del trímero al DNA, no es por si sola suficiente para la transcripción de las proteínas durante el estrés [7]. Existen gran variedad de posibilidades

en las que la quercetina puede estar interviniendo en la competencia del proceso transcripcional. Por lo tanto es importante utilizar modelos computacionales que contribuyan a elucidar las posibles interacciones entre el flavonoide y proteínas como el HSF-1.

Materiales y métodos

Software: MOE, Pymol, Molegro, Gamess, NAMD, VMD, ClustalX, Gimp, Mandriva spring 2007.

Recursos web: PDB, Entrez, Hic-C

Hardware: BeoWolverine (Beowulf Facultad de Ciencias, PUJ), estaciones de trabajo HP.

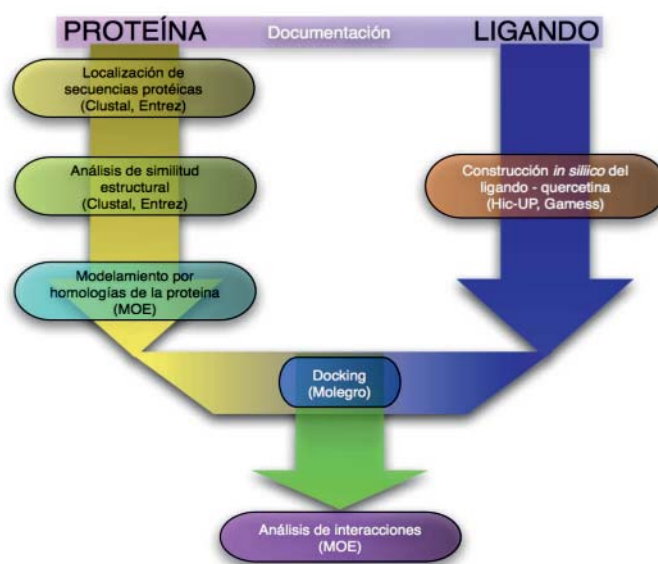


FIGURA 1. Esquema Metodológico. Fuente: Autores.

Metodología

En los procesos investigativos la recopilación bibliográfica es necesaria para dar inicio a la investigación, pero en el campo de la biología estructural se debe considerar como un paso indispensable. La información sobre la estructura de las moléculas a estudiar o moléculas similares es la base para la construcción de los modelos de interacción. La búsqueda está enfocada a localizar información sobre la estructura en cuestión o estructuras similares, especialmente las descritas por metodologías como la cristalografía de rayos X o resonancia magnética. Además es importante obtener información molecular sobre ligandos basándose en los reportes de interacciones con diferentes receptores.

Ligando

El tratamiento del ligando, en el caso particular de la quercetina (figura 2) consistió en la búsqueda del compuesto en el servicio web Hic-UP (8-10), sistema de información de hetero compuestos reportados en el Protein data Bank (PDB). En ella se encuentra información topológica de la molécula obteniéndose mayor información sobre los tipos de átomos y localización en el espacio (11,12).

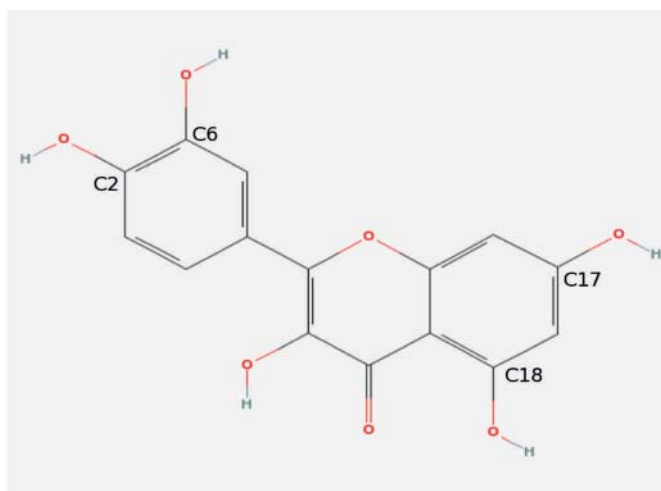


FIGURA 2. Estructura de la Quercetina, 3,5,7,3p,4p-pentahydroxyflavone. Fuente: Autores.

La estructura del ligando se optimizó utilizando métodos cuánticos con el nivel de teoría RHF/6-311G(2df,2p) sobre Gamess US (13-15). El proceso se realizó en un Beowulf con 12 procesadores Opteron® de 64bits en paralelo ubicado en la Facultad de Ciencias, Universidad Javeriana.

Proteína

El factor de shock térmico en humanos (GI:462333) consta de 529 aminoácidos, con por lo menos tres regiones funcionalmente relevantes para este trabajo; la primera es el sitio de unión con DNA (16), localizado entre los aminoácidos 1 y 90, una región altamente fosforilada (por lo tanto de baja estructuración) y una región en la cuál ocurre la interacción proteína-proteína, indispensable para el proceso de trimerización (6,7).

El HSF-1 humano no tiene estructura resuelta por cristalografía o resonancia, razón por la cual se realizó un modelo teórico basado en homologías estructurales. Dicho procedimiento utiliza el protocolo sugerido por MOE (Molecular Operating Environment) (17). Las aplicaciones para predicción de estructura fueron validadas por CASP, utilizando identificación por homologías, métodos de alineamientos y refinamiento que permiten una alta calidad en el proceso de predicciones de secuencia a estructura. El modelo se solató con una esfera de radio 25 Amstrongs, y posteriormente se minimizó con el campo de fuerza MMFF94X (21).

Docking

El docking se realizó utilizando el software privativo Molegro (18) con los siguientes parámetros: la estructura de la proteína obtenida por homología y del ligando con amortización por mecánica cuántica fueron usados para realizar el "Docking". Se utilizó el algoritmo MolDock Optimizer y el número de corridas fue de 10, dejando flexibles los enlaces del ligando para que rotaran durante el docking. El número de interacciones por corrida fue de 2000, obteniendo así, 5 poses. Se escogió la pose con menor energía de interacción y con un valor alto.

Al complejo ligando-proteína obtenido se le realizó un diagrama de interacción de ligando en MOE para observar las interacciones que resultaron de la ubicación del

ligando en la proteína por el docking. Finalmente se optimizó la estructura con el ligado con el campo de fuerza MMFF94X (19).

Resultados y Discusión

A la secuencia del HSF humano se le realizó alineamiento con HSF reportados en PDB. El segmento cristalizado reportado comprende la región de interacción con el DNA y algunos residuos adicionales. En la figura 3 se ve claramente una homología importante en el sitio de unión con DNA, lo cual permite pensar en la generación de un modelo basado en estas estructuras. En la gráfica 4 se observa la interacción del HSF de *Kluyveromyces lactis* con DNA (de color verde), donde se nota que esta región (color lila), con respecto al sitio de interacción proteína-proteína (en blanco) son dos regiones separadas, demostrando cómo el sitio de unión con DNA no interfiere de manera alguna con el posible sitio de interacción proteína-proteína.

El modelo realizado presenta alta homología estructural, como se ve en la figura 5, (en azul) con los obtenidos

por métodos cristalográficos (en rojo) con un RMSD del esqueleto carbonado de valor 2,9. Las regiones altamente estructuradas, es decir hélices alfa y pliegues beta, se conservan en el modelo así como las regiones de interacción con DNA y la región de posible interacción entre proteínas, siendo coherente con la alta homología en estructura primaria y permitiendo utilizar el modelo para simular la posible interacción con el ligando quercetina. De este modelo se puede notar que es similar al obtenido cristalográficamente con *Kluyveromyces Lactis*, esto es los “wing” y “turn”, (figura 5) se conservan promoviendo la interfase clásica proteína-proteína.

En relación al Docking el sitio de unión con la quercetina no está localizado en el sitio de unión con DNA. Littlefield y Nelson (20), proponen a Arg 250 y Ser 247 como residuos esenciales en la interacción con DNA, pero también incluyen a los residuos Arg 228, y Val 255, residuos con posiciones relativas altamente conservadas y presentes en el modelo de HFS humano (figura 6).

La quercetina presentó interacción con los residuos Asn 53, Glu 74, Gln 75, His 72, (figuras 6 y 8), formado

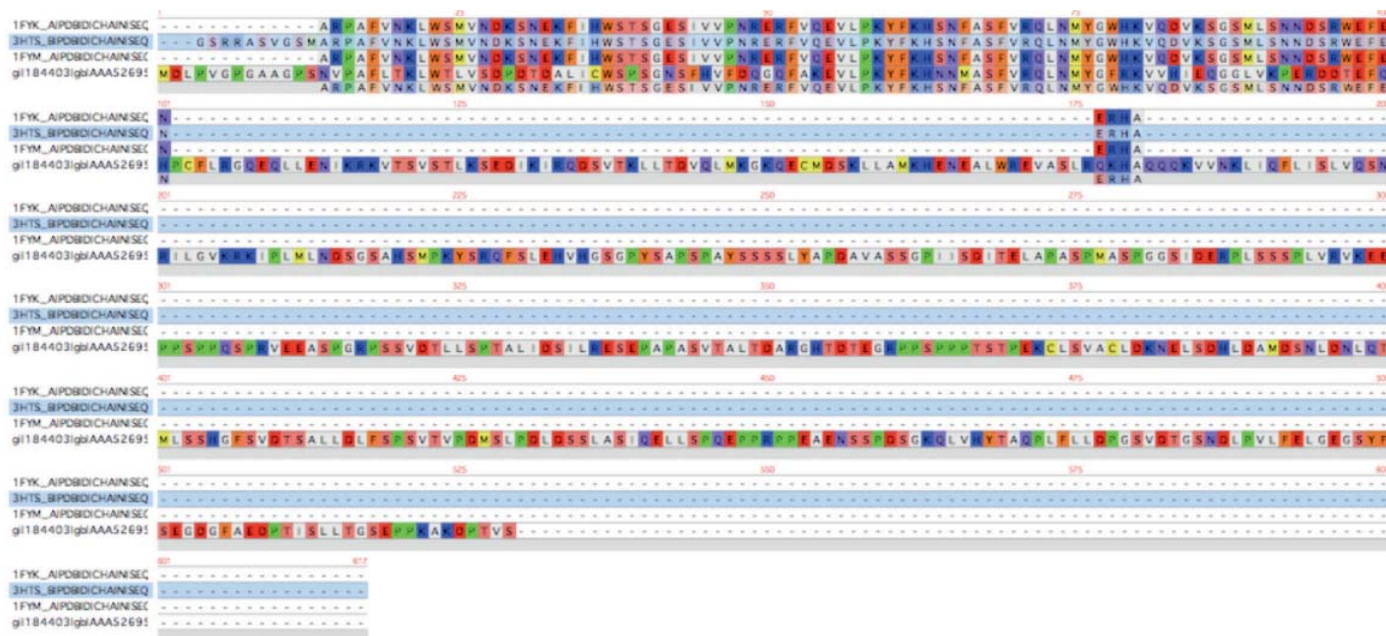


FIGURA 3. Alineamiento de la secuencia reportada de Factor de Shock Térmico humano (FSH) con las secuencias de los segmentos de FSH resueltos por cristalografía. Fuente: Autores

interacciones de tipo electrostático y de puentes de hidrógeno, entre los grupos hidroxilos de los carbonos C17, C18, C6 y C2, (figuras 2 y 8). Estas interacciones se ubican en los dos planos que se forman en la quercetina, con los hidroxilos ubicados en los extremos de la molécula, haciendo que la interacción con la proteína sea estable, por lo que se sugiere que el loop no tendrá igual movilidad con quercetina que sin quercetina, afectando entonces cualquier posible interacción que ésta pueda formar. La interacción se encuentra localizada próxima a la llamada “ala” (20), generando impedimentos alostéricos al fijar lo que podría denominarse el “axila del ala”, esta interacción debe impedir la formación de los trímeros de HFS, según Otis (20) los contactos entre los loops con alta flexibilidad, que también son llamados “wing” de un monómero y las “turn” del otro monómero, forman una interface clásica proteína-proteína, en donde según este autor se promueven las interacciones entre los monómeros para formar trímeros. Como se observa en la gráfica (Figura 7) la Quercetina se ubica espacialmente en una de estas vueltas, “turn”, creemos que la interacción entre el ligando y la vuelta hace que se pierda la interface proteína-proteína, de tal manera que la trimerización se vería afectada por el ligando, impidiendo su acción promotora de proteína de shock térmico, es de notar que el sitio de interacción tiene las dimensiones para alojar una molécula con la configuración de este flavonoide y que sustituciones del grupo

hidroxilo por grupos de volúmenes un poco más grandes impedirán posiblemente dicha interacción (figura 7), produciendo como efecto la traducción de proteína de shock térmico en la condiciones normales.

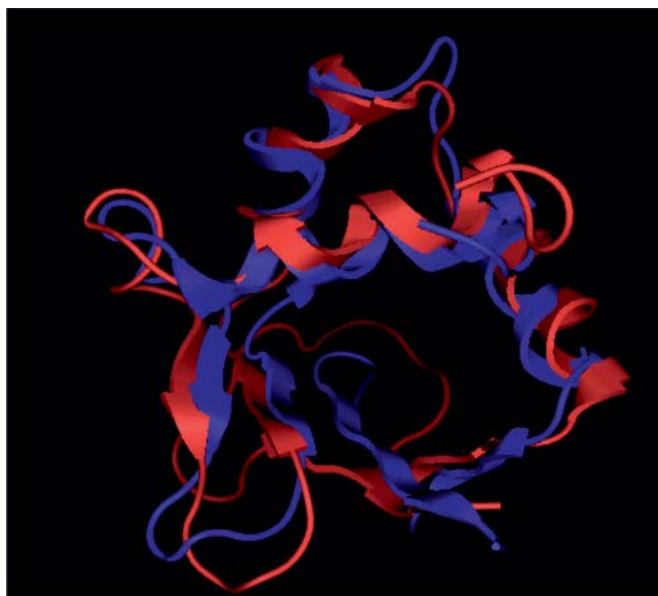


FIGURA 5. RMSD entre el modelo por homología obtenido, en rojo y el Factor de Shock térmico código pdb 3HTS, en azul. Fuente: Autores



FIGURA 4. HFS de Kluyveromyces lactis (3HTS en PDB), se ve la representación del ácido nucleico en verde y de los residuos que interactúan con él en lila, en blanco los residuos que probablemente estén implicados en la relación proteína-proteína. (imagen construida con Pymol). Fuente: Autores

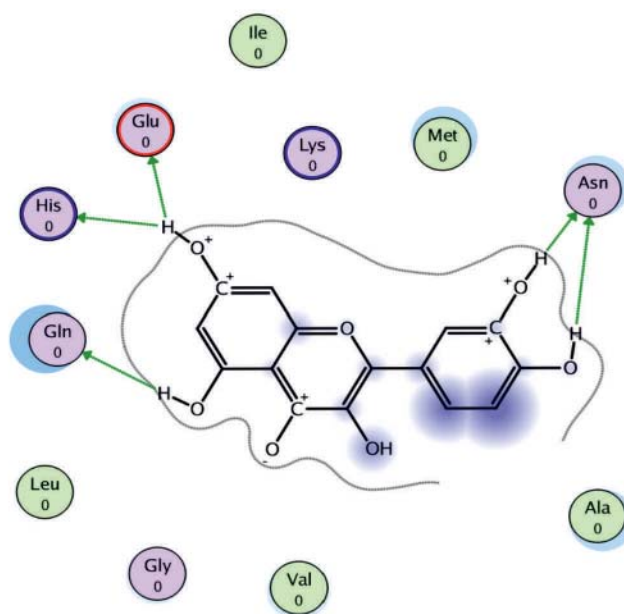


FIGURA 6. Diagrama de interacción de la quercetina con la HFS1 humano. Fuente: Autores

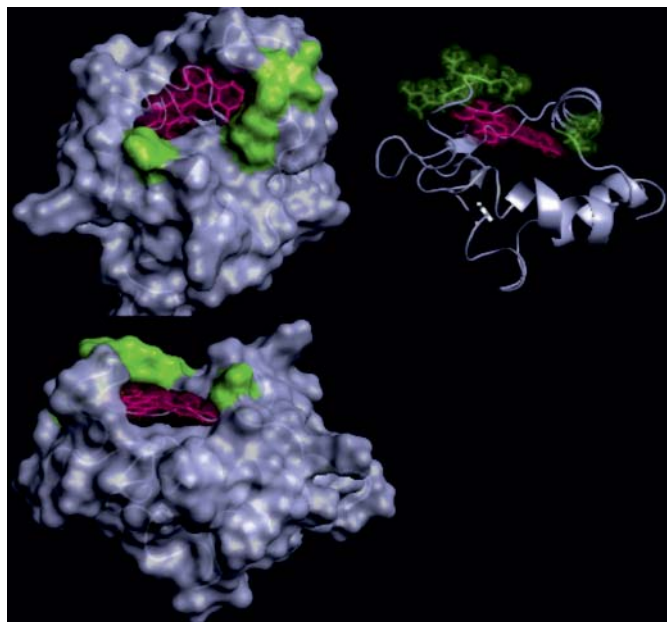


FIGURA 7. Docking de la Quercetina con el modelo de HFS humano. En Rojo la quercetina en verde los residuos con los cuales tiene interacción. Fuente: Autores

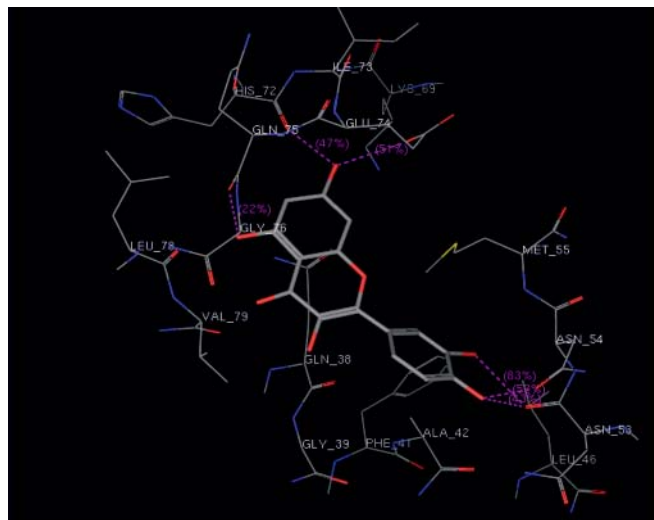


FIGURA 8. Detalle del docking de la quercetina con los residuos con los que interactúa. La nomenclatura corresponde a la del segmento de interacción con HFS humana. Fuente: Autores

Bibliografía

1. Jaattela M.. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp. Cell Res.* 1999;248(1):30–43.
2. Jaattela M.. Over-expression of hsp70 confers tumorigenicity to mouse fibrosarcoma cells. *Int. J. Cancer.* 1995;60(5):689–693.
3. Garrido C., Fromentin A., Bonnotte B., Favre N., Moutet M., Arrigo A.P., et al. Heat shock protein 27 enhances the tumorigenicity of immunogenic rat colon carcinoma cell clones. *Cancer Res.* 1998;58(23):5495–5499.
4. Jaattela M., Wissing D., Kokholm K., Kallunki T., Egeblad M. Hsp70 exerts its anti-apoptotic function downstream of caspase-3-like proteases. *EMBO J.* 1998;17(21): 6124–6134.
5. Gurbuxani S., Bruey J.M., Fromentin A., Larmonier N., Parcellier A., Jaattela M., et al. Selective depletion of inducible HSP70 enhances immunogenicity of rat colon cancer cells. *Oncogene.* 2001;20(51):7478–7485.
6. Hosokava N., Hirayoshi K., Nakai A., Hosokava Y., Marui I., Yoshida M., et al. Flavonoids inhibit the expression of heat shock proteins. *Cell Struct. Funct.* 1990;15(6):393–401.
7. Hansen R. K., Oesterreich S., Lemieux P., Sarge K. D., S. Fuqua A. W. Quercetin Inhibits Heat Shock Protein Induction but Not Heat Shock Factor DNA-Binding in Human Breast Carcinoma Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997;239(3):851–856 .
8. Kleywegt, G.J. Crystallographic refinement of ligand complexes. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2007;63(Pt 1):94-100.
9. Kleywegt, G.J., Henrick, K., Dodson, E.J., Van Aalten, D.M.F. Pound-wise but penny-foolish - How well do micromolecules fare in macromolecular refinement ? . *Structure.* 2003;11(9):1051-1059.
10. Kleywegt, G.J. and Jones, T.A. Databases in protein crystallography. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 1998;54(Pt 6 Pt 1):1119-1131.
11. Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K. “VMD - Visual Molecular Dynamics”. *J Mol Graph.* 1996;14(1):33-38, 27-28.
12. Visual Molecular Dynamics [internet]. Illinois: University of Illinois at Urban Champaign; c2006. [Consultado 2010 oct 15]. Disponible en: <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
13. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., et al. “General Atomic and Molecular Electronic Structure System. *J. Comput.Chem.* 1993;14(11):1347-1363.
14. Gordon M.S., Schmidt M.W. Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later. En: Dykstra C.E., Frenking G., Kim K.S., Scuseria G.E. *Theory and Applications of Computational Chemistry, the first forty years.* Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 1167-1189.
15. General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS) [internet]. Iowa: Iowa State University; c2007. [Consultado 2008 oct 12]. Disponible en: <http://www.msg.ameslab.gov/GAMESS/GAMESS.html>
16. Marchler-Bauer A, Anderson JB, Derbyshire MK, DeWeese-Scott C, Gonzales NR, Gwadz M, et al. CDD: a conserved domain database for interactive domain family analysis. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(Database issue):D237-240.

17. Chemical Computing Group [internet]. Montreal, Quebec, Canada: Chemical Computing Group; c1994. [Consultado 2007 oct 10]. Disponible en: <http://www.chemcomp.com/>
18. Thomsen R., Christensen M.H. MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking. *J Med Chem.* 2006;49(11):3315-3321.
19. Halgren T. A. Merck Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parameterization and Performance of MMFF94. *J. Comp.Chem.* 1996;17(5&6):490-519.
20. Littelfield, O; Nelson, H.C.M.. A new use for the “wing” of the “winged” helix-turn-helix motif in the HSF-DNA cocrystal. *Nature Structural Biology.* 1999;6(5):464-470.

Modelos predictivos de riesgo cardiovascular

Eduardo Antonio Burgos Martínez¹, Andrés Felipe Ramírez², Erika Sofía Villamil²

¹ Médico Internista y Cardiólogo. Coordinador del servicio de cardiología de la clínica IMAT Oncomédica.

² Estudiante de décimo semestre, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N, Corpas.

Resumen

Los modelos predictores estiman la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular (ECV) a futuro, son desarrollados con base en factores de poblaciones específicas y han sido validados internamente midiendo su discriminación y calibración, con el objeto de apoyar una intervención primaria y secundaria, no obstante, si se desea aplicarlos en una población distinta, se debe realizar una validación externa.

Diversas controversias rondan entorno a estos modelos, especialmente acerca de cuál aplicar en pacientes con diabetes y cuál usar en población colombiana. Se han planteado posturas sobre considerar la diabetes como equivalente de riesgo cardiovascular, evaluar estos pacientes igual que personas que carecen de ésta o brindar un enfoque separado; y aunque hay estudios que defienden diferentes posturas, es un tema que aún es controvertido y entre las guías internacionales aún no hay consenso sobre un modelo específico.

Por otra parte, se han llevado a cabo dos estudios en población colombiana usando la misma cohorte histórica, uno donde compara Framingham y PROCAM y otro SCORE, ACC/AHA y Framingham ajustado; el primer estudio determinó que PROCAM tenía mejor calibración y discriminación mientras que Framingham sobreestima el riesgo, y el segundo concluyó que ACC/AHA es mejor que SCORE aunque subestima el riesgo y en realidad ninguno lo estima correctamente. Pese a ello, las guías recomiendan el uso del Framingham ajustado.

Lo anterior refleja la necesidad de ahondar en la investigación sobre la estimación del riesgo cardiovascular especialmente en nuestro medio para brindar un enfoque acertado a la población colombiana, disminuyendo los ECV, mejorando la calidad de vida del paciente y dando una reducción en los costos al sistema de salud.

PALABRAS CLAVE: modelo cardiovascular, riesgo cardiovascular, puntaje de riesgo, modelos pronósticos

Correspondencia: Dr. Eduardo Antonio Burgos Martínez, edbuma2003@yahoo.es

Como citar: Burgos EA, RamírezAF, Villamil ES. Modelos predictivos de riesgo cardiovascular. *Cuarzo* 2016; 22 (2): 80-91.

Recibido: 18 de agosto de 2016.
Aceptado: 20 de octubre de 2016.
Publicado: 30 de diciembre de 2016.

Licencia creative commons



Predictive models of cardiovascular risk

Predictive models estimate the likelihood of developing a cardiovascular event (CVD), are developed based on specific population factors and have been internally validated by measuring their discrimination and calibration, in order to support primary and secondary intervention, nonetheless, if it is necessary to make them in a different population, an external validation must be performed.

Several controversies surround these models, on the use of diabetes and the use in the Colombian population. Postures have been considered about considering diabetes as a cardiovascular risk equivalent, assessing these patients as well as providing a separate approach; and there are even studies that defend different positions, is an issue that is still controversial and among the international guides.

On the other hand, studies have been carried out in the Colombian population using the same historical cohort, one comparing Framingham and PROCAM and another SCORE, ACC / AHA and adjusted Framingham; The first study determined that there was better calibration and discrimination while Framingham overestimated the risk, and the latter concluded that ACC / AHA is better than SCORE, but estimates the risk and in fact not one correctly estimates it. In spite of this, the guides favor the use of the adjusted Framingham.

This reflects the need to delve into research on cardiovascular risk, especially in our environment, to provide a successful approach to the Colombian population, reducing CVD, improving the quality of life of the patient and reducing the costs of the health system.

KEYWORDS: cardiovascular model, cardiovascular risk, risk scoring, prognostic models.

Introducción

Los modelos de riesgo son ecuaciones que, mediante la evaluación de diversos predictores, permiten encontrar la probabilidad absoluta de que un resultado o evento ocurra (modelos pronósticos) en un tiempo determinado. En riesgo cardiovascular estos modelos pronósticos pueden ser usados tanto para prevención primaria como secundaria, ya que buscan identificar la probabilidad de que un evento cardiovascular de origen aterosclerótico se produzca, así la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve su uso en especial para prevención primaria mediante la puesta en marcha de dos estrategias, a saber: la primera está dirigida a la población general y se basa en la creación de políticas de salud pública encaminadas a cambiar los factores de riesgo cardiovasculares existentes; la segunda, busca combatir a nivel individual los diversos factores modificables que coexisten en el paciente mediante su identificación y adecuado manejo preventivo por parte del personal de salud durante la consulta (1-3).

De esta manera, los modelos se convirtieron en herramientas preventivas que evitan dejar solo al juicio clínico el acercamiento terapéutico permitiendo la evaluación

objetiva del paciente en su contexto clínico, incluyendo tanto la carga como la severidad de la enfermedad, permitiendo con ello una mejor identificación en cuanto a seguridad y características costo-beneficio el óptimo tratamiento, aquel que permite disminuir en mejor medida la probabilidad de ocurrencia de eventos cardiovasculares con menores efectos adversos. Sumado a lo anterior los modelos mejoran la comunicación entre médico-paciente pues permiten clarificar expectativas, cambios en el estilo de vida y recomendaciones generales. Cabe mencionar como la creación de estas herramientas ha posibilitado la definición de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales actuales, así como la identificación y evaluación tanto de nuevos marcadores como de posibles objetivos terapéuticos (4-6).

Actualmente, existen diversas controversias en torno al uso de estos modelos debido a la enorme diversidad de los mismos cada uno con diferencias en los predictores utilizados, resultados o eventos analizados, poblaciones usadas en el estudio de desarrollo y características propias de los diseños de este como aleatorización o seguimiento prospectivo o retrospectivo de los datos (4,7). En

pacientes diabéticos estas diferencias de opinión se hacen especiales debido a la consideración de esta enfermedad como equivalente de riesgo cardiovascular/infarto agudo al miocardio debatido ampliamente en la actualidad impactando drásticamente en el manejo especialmente farmacológico dado a este grupo de pacientes (4,8-10).

Adicional a esto, los modelos en su mayoría tienen como base de estudio y extracción de datos población norteamericana y europea, se ha visto como la aplicación de un modelo en una población, diferente de la cual fue desarrollado, puede sobreestimar o subestimar el riesgo, caso en el cual el manejo instaurado pudiera ser el equivocado evitando cumplir con el objetivo principal de la aplicación de estos modelos en la práctica clínica. Considerando lo anterior, existen diversas herramientas epidemiológicas que pueden ser usadas para su validación externa y se hace necesario la aplicación de estas en los modelos que se deseen usar en poblaciones diferentes a las originales del estudio de desarrollo de los mismos (4,6). En Colombia solo existe un estudio de validación externa para las ecuaciones de Framingham y PROCAM en población no necesariamente representativa de la existente en el país (11), a partir de este, la guía para la detección de riesgo cardiovascular del ministerio de salud (12), utiliza sus datos como base para la aplicación de Framingham en Colombia dejando entrever la necesidad de nuevas investigaciones de validación de las escalas predictivas de riesgo usadas en el ambiente clínico colombiano.

Así, en el presente documento, se busca dar una aproximación a las generalidades de los modelos de predicción de riesgo cardiovascular e indagar en y evidenciar la controversia existente en cuanto a la diversidad tanto de modelos actuales como de predictores empleados en los mismos, el uso de estos en pacientes diabéticos y la aplicación de modelos en poblaciones diferentes a las que fueron diseñados haciendo especial énfasis en los usos en el entorno de salud colombiana.

Generalidades: Construcción de un modelo

La generación de una escala de riesgo cardiovascular pasa por diversos puntos necesarios para obtener óptimos resultados al momento de su aplicación. El modelo en primera instancia debe desarrollarse, ser validado internamente, ser puesto a prueba en la práctica clínica, ajustarse o actualizarse; y en caso de ser usado en población diferente de la cual se originó, ser validado externamente y

evaluar su impacto una vez implementado (1,7). En cuanto al desarrollo, el primer paso es el planteamiento de diversas preguntas con el objetivo de buscar sus respuestas a partir de los datos obtenidos en los estudios. Algunos de los interrogantes a responder son:

- **¿Qué enfermedad, resultado o evento se busca predecir?** Actualmente se busca predecir más de una enfermedad, los modelos de riesgo cardiovascular se han enfocado principalmente en la búsqueda de eventos derivados de enfermedad aterosclerótica, ejemplo de ello es el desarrollado por la asociación americana del corazón y el colegio americano de cardiólogos (AHA/ACC) el cual busca analizar el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares duros como lo son infarto agudo de miocardio no fatal, muerte de origen coronario e ictus fatal y no fatal (13). Otros modelos buscan identificar la probabilidad de ocurrencia de enfermedad coronaria total por lo cual, además de los eventos anteriormente mencionados, enfermedades como angina inestable también se encuentran dentro de los resultados a predecir (14,15).

- **¿Qué predictores se usarán y cómo se combinarán?** Un predictor es un factor de riesgo que mediante su adición al modelo matemático permite predecir el evento cardiovascular, este suele poseer una relación causal con la enfermedad, pero no siempre es así. Estas variables se toman de las características sociodemográficas de la población a estudio, la historia clínica, el examen físico, alteraciones propias de la enfermedad, pruebas aplicables a la misma y tratamiento actual de la condición, estos deben ser definidos claramente antes de la realización de la investigación, se deben usar medidas estandarizadas para su cuantificación, tener en cuenta su disponibilidad en el ambiente sanitario general y haberse demostrado su relevancia clínica con el fin de asegurar su aplicabilidad y estabilidad predictiva (4,7,16).

Los modelos suelen usar factores de riesgo mayores como la edad, historia familiar de enfermedad cardiovascular (ECV), tabaquismo, hipertensión, niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) entre otros, en los cuales se ha determinado su asociación con eventos cardiovasculares como infarto de miocardio; estos predictores también han recibido la denominación de factores tradicionales. Se han identificado otros predictores no tradicionales o nuevos, aunque su habilidad para predecir correctamente el riesgo cardiovascular aún no se ha dilucidado debido a la falta de evidencia en estudios con

grandes poblaciones (16-19). Existe controversia sobre si usar la diabetes mellitus (DM) como predictor de riesgo en las escalas o si tomar a los pacientes diabéticos como si tuvieran riesgo mayor por lo cual no sería necesario aplicarlas en ellos (20), más adelante se profundiza este tema.

- **¿En qué grupo poblacional se aplicará el modelo?** Los datos para permitir crear el modelo deben ser recolectados de resultados de estudios tipo cohorte prospectivo idealmente, aunque esto no suele cumplirse, pueden ser aleatorizados o no, la elección de la población debe basarse en criterios de inclusión los cuales permiten obtener grupo(s) con características sociodemográficas similares y en los cuales se haya visto una tendencia de igualdad en cuanto a la presentación e influencia de los predictores o factores de riesgo que influyen en la presentación de la enfermedad a predecir. Hay que tener en cuenta que a mayor población de estudio mejor es la probabilidad de que los resultados se reflejen en la población objetivo.

El hecho de tomar datos de estudios poblacionales deja dos consideraciones a tener en cuenta, por una parte las características encontradas en un grupo suelen diferir de las de otros grupos debido a factores como la dieta, el medio ambiente, los estilos de vida, recursos económicos, calidad de los servicios de salud, tratamientos utilizados, determinantes genéticos entre otros, además de encontrar variaciones en cuanto a incidencia de eventos cardiovasculares así como en el comportamiento de los factores de riesgo, por ende una escala desarrollada con población de un país al ser aplicado en otra puede sobreestimar o subestimar la probabilidad de ocurrencia de un evento cardiovascular dejando como resultado un tratamiento preventivo poco específico lo cual se puede solucionar de dos formas, desarrollar más escalas, las cuales sean específicas para cada población a valorar obteniendo con ello un tratamiento óptimo, o aplicar solo los modelos que previamente se hayan validado externamente en la población objetivo (2,7).

Por otra parte, las características encontradas en el grupo de estudio pueden variar con el paso del tiempo debido a mejoras tecnológicas las cuales derivan en nuevos y más eficaces métodos diagnósticos y terapéuticos. Esto, unido a políticas en salud pública que beneficien los cambios de estilo de vida y el manejo de ese mismo grupo, hace que los predictores usados varíen en cuanto a incidencia y peso estadístico al momento de predecir la enfermedad

en esa misma población pudiendo afectar la estabilidad predictiva del modelo al ser aplicado en la misma o en una población similar.

En consecuencia, los ajustes y la actualización de los algoritmos, la constante revisión y análisis de los factores de riesgo usados y de las nuevas tecnologías diagnósticas, se hace necesario y lleva a pensar en la búsqueda de otros predictores dando como resultado el aumento actual de las investigaciones de nuevos biomarcadores que permitirán identificar el riesgo cardiovascular. Aunque la revisión de éstos últimos escapa al objetivo de esta revisión, es importante mencionar algunas diferencias entre estos y los predictores tradicionales, destacándose por ejemplo que: mientras que los últimos se piden frecuentemente y están fácilmente disponibles en la práctica clínica los biomarcadores no, la mayoría de los predictores tradicionales son también objetivos terapéuticos modificables mientras que los biomarcadores solo permiten ser medidos y con ello predecir el riesgo, adicionalmente estos últimos son más costosos, poseen mayor probabilidad de causar efectos adversos a los pacientes y no son fácilmente incorporables a las herramientas de evaluación del médico durante su práctica habitual (5,21).

- **Tiempo en el cual se desea predecir el evento.** Es necesario pensar en este punto ya que durante la creación de la metodología del estudio que deriva en el desarrollo del modelo, el tiempo durante el cual se sigue la población determinará el tiempo durante el cual el modelo podrá predecir dichos eventos, adicional a ello se debe pensar en la utilidad clínica del intervalo que se decida usar. En este punto dos variantes han surgido: la de predicción a 5 o 10 años la cual es la más común y a toda la vida, la cual se enfoca en determinar la probabilidad tanto de padecer de una ECV como de morir por ella a lo largo de toda la vida del paciente evaluado (21).

Una vez contestadas las preguntas, el siguiente paso es el de la validación interna, la cual analiza que tan bien se desempeñó el modelo en el grupo de estudio del cual salió, se evalúa su rendimiento y utilidad para realizar el ajuste correspondiente. Ahora bien, cuando esto ocurre en otra población, como se ha mencionado, se denomina validez externa la cual es más problemática que la anterior ya que se debe reclutar una población en la cual se pueda extraer los mismos datos sacados del estudio de desarrollo

y se debe asumir que los factores de riesgo o predictores que se usan en el modelo y que se extraerán del estudio son iguales en las dos poblaciones.

Para la realización de la validez externa se usan diversas herramientas estadísticas dentro de las cuales se encuentran la discriminación, calibración y re-clasificación. En cuanto al primer ítem, la discriminación, permite clasificar correctamente separando los sujetos en alto y bajo riesgo de desarrollar el evento cardiovascular mediante el uso de la C-estadística, encontrándose como aceptables cifras de 0,7 - 0,8 y excelentes de 0,8 - 0,9. La calibración permite evaluar la concordancia entre el riesgo observado y el predicho cuantificando correctamente el riesgo absoluto. Se estima usando el test de Hosmer-Lemeshow o el área bajo la curva. Cabe resaltar que no son las únicas medidas estadísticas para evaluar estos dos parámetros, se puede encontrar el índice de discriminación y coeficiente de discriminación entre otros. La reclasificación ya se ha explicado a lo largo del artículo, permite realizar cambios a las escalas mediante la adición de marcadores o factores de riesgo nuevos posibilitando así el uso de estos predictores en la población de estudio mejorando su estabilidad predictiva (4-7).

Evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes

Como factor de riesgo cardiovascular, se ha evidenciado que la DM aumenta dos veces el riesgo de padecer enfermedad coronaria (EC) o eventos cerebrovasculares isquémicos y de dos a cuatro veces la mortalidad por los mismos, diversos factores asociados a la DM aumentan el riesgo. Se ha visto la edad como un factor no modificable y a medida que esta aumenta también lo hace el riesgo cardiovascular, en hombres > 35 años y mujeres > 45 suben en la escala de bajo a moderado riesgo mientras que hombres > 45 y mujeres > 54 cambian de moderado a alto riesgo. El género es otro predictor no modificable, se ha demostrado que las mujeres con DM poseen mayor riesgo de eventos cardiovasculares. En cuanto a la historia familiar de EC se ha visto como su adición a los modelos no mejora la discriminación, pero aun así se considera que poseer parientes de primer grado hombres <55 años y mujeres <65 años puede ser influyente a la hora de padecer EC en diabéticos. En cuanto al tabaquismo, el ser fumador aumenta 6 veces el riesgo en hombres y dos veces en mujeres si el consumo en promedio es de 20 cigarrillos

día, adicional se ha visto como el dejar de fumar disminuye significativamente el riesgo de padecer ECV (Tabla 1). Otras condiciones en el paciente diabético afectan de igual manera la evaluación, el padecer por más de 10 años DM, una tasa de filtración glomerular disminuida, proteinuria y microalbuminuria; en este punto no hay datos sobre reclasificación, discriminación, calibración o costo efecto que permitan adicionar estos últimos tres factores a los modelos actuales aunque su presencia junto a la DM incrementan el riesgo; hipertensión arterial, hiperlipidemia, padecer esteatosis hepática no alcohólica, disfunción eréctil, apnea obstructiva del sueño, hiperglucemia crónica e hipoglicemia severa (20,22-26).

Se han desarrollado tres aproximaciones que deben tenerse en cuenta al momento de evaluar el riesgo en diabéticos. La primera hace referencia a la DM como equivalente de riesgo cardiovascular/enfermedad coronaria, la segunda al uso de modelos unificados para diabéticos y no diabéticos, actualmente se han encontrado 12 modelos desarrollados únicamente para población diabética y 33 para población general en la cual se incluye la DM como factor de riesgo, de estos solo 31% han sido validados externamente hallándose una discriminación aceptable pero con pobre calibración, adicional a ello, solo se encontró una ecuación que toma en cuenta la aplicación del modelo y su impacto en cuanto a tratamiento y prevención de la ECV. La tercera aproximación hace referencia a un enfoque separado del paciente diabético y no diabético (4,6,13).

Desde el estudio de Haffner et al (27) se considera a la DM como equivalente de riesgo cardiovascular/enfermedad coronaria, lo que significa que un paciente diabético sin ECV tiene un riesgo similar de padecer ECV que un paciente que un paciente sin DM que ya sufrió uno, es decir, que el paciente diabético en los próximos 10 años tendrá un 20% de riesgo de desarrollar algún ECV, por lo cual diversas guías como el Third Report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (ATP-III) (28) usan este concepto derivando en el tratamiento farmacológico intensivo inmediato con estatinas dada su condición de diabéticos. Recientes publicaciones han aportado resultados que no avalan este enfoque. Un meta análisis (8) en el cual se analizaron 13 estudios comparando diabéticos sin infarto previo y pacientes sin DM con infarto previo encontró que los pacientes con DM tenían un 43% menos de probabilidad de poseer un ECV

TABLA 1. Factores modificables y no modificables en relación con el riesgo cardiovascular.

Riesgo cardiovascular	Factores modificables	Factores no modificables
Aumenta	Tabaquismo (en un hombre y mujer aumenta 6 y 2 veces el riesgo respectivamente)	Bajo a moderado riesgo: Hombres > 35 años Mujeres >45 años
	Padecer DM durante >10 años	Moderado a alto riesgo Hombres > 45 años Mujeres > 54 años Mujeres con DM Familiares de primer grado con DM: Hombres <55 años Mujeres <65 años
Disminuye	Dejar tabaquismo	

DM: Diabetes Mellitus

Fuente: construida por los autores a partir de los siguientes artículos: Bertoluci M, Rocha V. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017 Apr;9(25). Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation*. 2015 Dec;132(19):1795–1804. González-Clemente J, Palma S, Arroyo J, Vilardell C, Caixàs A, Giménez-Palop O et al. ¿La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo coronario? Resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos. *Revista Española de Cardiología*. 2007;60(11):1167-76. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee. *JAMA*. 2014 Feb; 311 (5): 507–20. Levit R, Wenger N. High Risk, High Stakes: Optimizing Cardiovascular Risk Assessment in Women. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2012 Apr; 6(2):176-184. Steiropoulos P. Is There Evidence of Early Vascular Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Without Known Comorbidities? Preliminary Findings. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2013;6(1):61-68.

en comparación con el grupo de control (OR:0.56, 95% CI 0.53–0.60), aunque no se pudieron obtener datos específicos para mujeres y hombres, por edad o en población asiática. Estudios posteriores como el de Rana et al (29) en el cual se analizó de manera prospectiva una cohorte de 1.586.061 adultos de edades entre 30–90 años dividida en cuatro grupos, sin DM o EC, con DM pero sin EC, con EC sin DM y con DM y EC halló que los pacientes con DM solo tenían el mismo riesgo que los pacientes con EC después de llevar un tiempo mayor o igual a diez años de duración con la DM, aunque estos tenían el doble de riesgo que pacientes sin DM y sin EC, pese a esto, los autores manifiestan que esos resultados no son suficientes para realizar cambios en cuanto a guías de tratamiento.

Por otra parte, resultados del estudio RUTH (30) realizado específicamente en población femenina encontró que mujeres con DM sin EC poseen menor riesgo de padecer eventos cardiovasculares y coronarios no fatales, pero poseen igual riesgo de padecer eventos cardiovasculares fatales similares a pacientes sin DM con EC previa. Otro meta análisis (23) comparó un grupo de pacientes con DM sin ECV (15000) vs pacientes sin DM con ECV (22000) encontrando que en ambos grupos existe un riesgo aumentado, pero difieren en el sexo, pacientes masculinos con DM sin ECV poseen menor riesgo que el grupo de comparación (p=<0.054), en mujeres con DM sin ECV se encontró un riesgo aumentado, aunque no significati-

vo, esto probablemente debido a la mayor incidencia de factores de riesgo clásicos hallados en este grupo poblacional.

En cuanto al enfoque unificado, se cuenta como si no hubiese interacción entre el estado de la DM y otros factores de riesgo, en otras palabras, si todo lo demás está igual, un paciente diabético frente a un no diabético no siempre tiene un riesgo alto de padecer un evento. Este modelo es en el que actualmente se basan escalas como la de Framingham (4,14). En este punto se puede observar como se ha dejado de adoptar la aproximación de equivalencia la cual lo dejaba como un paciente de alto riesgo y se ha comenzado a estratificar buscando dar un manejo más certero, así diversas guías como la de la AHA/ACC del 2013 (13), la asociación americana de diabetes (ADA) del 2016 (31) y la de la sociedad europea de cardiología (ESC) del mismo año (32) adoptan este enfoque. En la primera, para la evaluación del riesgo cardiovascular (13), se toma a la DM como un factor más para la ecuación y no como un equivalente, se basa en la estimación global del riesgo, pacientes con DM tipo 1 o 2, con edades entre 40-75 años con niveles de LDL entre 70 - 189 mg/dL se debe dar terapia intensiva si se encuentra alto riesgo ($>7.5\%$) y terapia moderada con estatinas si se encuentra en bajo después de usar el modelo predictivo dado por ellos, esto apoyado por su guía para el tratamiento del colesterol del mismo año (33) en donde recomiendan el uso de terapia de moderada intensidad con estatinas para diabéticos entre 40 y 75 años previo análisis de efectos adversos, beneficios del tratamiento, interacciones medicamentosas y preferencias del paciente, para las edades < 40 años ó > 75 años proponen dar manejo previa individualización del paciente. Cabe resaltar que la terapia intensiva está definida como aquella que permita disminuir los niveles de LDL $> 50\%$ mientras que la moderada los disminuye entre un 30-50%.

En la guía dada por la ADA (31) la aproximación está basada en la búsqueda de factores de riesgo y no en el uso de un modelo predictor, se debe analizar en el paciente la edad, antecedentes de ECV y factores de riesgo como niveles de LDL < 100 mg/dL, hipertensión arterial, ser fumador, obesidad o sobrepeso y antecedentes familiares de ECV. Recomienda el manejo mediante terapia intensiva con estatinas en pacientes con ECV previo, sin importar la edad, así como en pacientes sin ECV entre 40-75 años con alguno de los factores de riesgo antes mencionados, en pacientes adultos mayores sin factores de riesgo ni pre-

vios ECV dar terapia moderada, y en pacientes adultos jóvenes, sin las variables anteriores, se pueden hacer cambios en el estilo de vida sin dar terapia con estatinas en un inicio. En la guía colombiana (12) se adoptan diversas recomendaciones de la AHA/ACC del 2013 como es la estratificación de los pacientes para dar terapia con estatinas aunque no promulgan el uso del modelo desarrollado por estos debido a la falta de evidencia que demuestre su validez en población de este país, consideran candidatos para manejo con estatinas, a todo paciente diabético, para manejo intensivo aquellos diabéticos > 40 años con LDL > 70 mg/dL que adicionalmente posean algún factor de los ya descritos que eleve el riesgo, para manejo moderado aquellos que no cumplan con los anteriores criterios.

En cuanto al enfoque separado se toma en consideración la creación de ecuaciones diferentes para diabéticos y no diabéticos, el ejemplar más significativo de esta aproximación es el derivado del estudio UKPDS (34) el cual busca predecir el riesgo a 10 años, se usaron cohortes de Grecia, Reino Unido, España y China para su desarrollo, incluye predictores como la edad, duración de la DM, genero, tensión arterial sistólica, colesterol total, niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), ser fumador, etnicidad y presencia de fibrilación auricular. En un estudio que usó tres cohortes europeas y en el cual se aplicaron 10 modelos para predicción del riesgo entre ellos el UKPDS encontró que todos sobreestiman el riesgo, pero después de realizarse la recalibración todos fueron validados para esta población (35).

Todo lo anterior permite ver que aún no hay un consenso entre si se debe o no clasificar al paciente diabético como riesgo alto, moderado o bajo y por ende brindar un tratamiento precoz en la totalidad de los pacientes con estatinas, cuyos efectos secundarios pueden resultar contraproducentes para el paciente; o reservar dicho manejo para pacientes con alto riesgo cardiovascular, por lo que se insiste en la falta de estudios que apoyen dichas teorías, utilizando como población a pacientes Colombianos (4,8,10,36).

Así, la evidencia demuestra la relación existente entre DM y ECV pero esta difiere ampliamente en cuanto a la aproximación que debe tenerse en estos pacientes, el manejarlos a todos como población de alto riesgo es una práctica que está cambiando debido a la diferente evidencia que ha surgido. En caso de estratificación ésta se puede realizar usando solamente los factores de ries-

go o mediante el uso de modelos predictivos. Aún hace falta indagar sobre cómo afectan los factores de riesgo emergentes, el cómo se pueden aprovechar condiciones como la tasa de filtración glomerular, la proteinuria y la albuminuria, así como el rol de los nuevos biomarcadores y técnicas usadas para la detección de aterosclerosis en estos pacientes (20,37,38).

Modelos de riesgo existente para población general

Para escoger el modelo adecuado que permita identificar de mejor manera el riesgo en un paciente, el médico debe tener diversas variables en cuenta, dentro de estas, escoger el modelo que derive de la población a la cual se aplicará o haber sido ajustado a esta, el que obtenga como resultado el riesgo absoluto; y aquí cabe recalcar que el resultado en porcentaje arrojado por las escalas no se debe interpretar asumiendo que si un modelo arroja un resultado de 7% significa que el riesgo de tener un evento cardiovascular es del 7% en ese paciente, la manera correcta de interpretarlo es que sobre un total de 100 personas similares a él, 7 padecerán dicho un evento y 93 no (4,5). El modelo debe proveer, además, representaciones gráficas a los pacientes y se debe tener en cuenta la presentación del mismo hacia el personal de salud ya que debe ser fácilmente usable, se prefieren las aplicaciones para celulares o calculadoras en páginas web, también debe ser entendible, por lo cual, debe esconder los detalles matemáticos y explicar qué herramientas metodológicas se usaron para predecirlo, en lo posible debe estimar el beneficio de la intervención a realizar (16,39,40).

Lo anterior es especialmente importante ya que, como fue demostrado en una revisión sistemática (41), la diversidad de modelos existentes es enorme, 363 herramientas diferentes para la estratificación cardiovascular fueron halladas de las cuales solo 132 han sido validadas externamente, se encontró que la mayoría de estos modelos fueron diseñados en Europa, los predictores más comunes fueron la edad y ser fumador y la mayoría de estos presentaban predicciones a 10 años. El problema principal encontrado fue el exceso de modelos existentes y el no soporte basado en la evidencia de la mayoría de ellos debido a varios factores, a saber: la no presentación correcta de los mismos debida a la pérdida de los datos o la no publicación de la metodología usada en los estudios de desarrollo, así como, la falta de estudios que demuestran el impacto del uso de estos en la población general. Adicionalmente a esto, de los 132 estudios sobre validación externa la discriminación y calibración sólo fueron reportadas en un 65% y 58% respectivamente. Los autores reportan que tres años después de la recolección de datos al momento de la publicación se encontraron más de 4000 artículos nuevos los cuales cumplen con los parámetros de búsqueda y análisis lo cual lleva a pensar que la cantidad de modelos desarrollados sigue en aumento.

Debido a esta gran cantidad de herramientas se puede hacer un acercamiento, sobre cuál de ellos usar analizando lo dicho por las diferentes guías existentes, una revisión sistemática de estas, realizada en el 2016, analizó las que cumplían con el rigor metodológico de desarrollo necesario, encontrándose 17 guías sobre la evaluación de riesgo cardiovascular de las cuales 7 tratan sobre disglucemia, 2 sobre dislipidemia, 3 sobre hipertensión y 5 hacen referencia al tamizaje del riesgo cardiovascular fatal. La mayoría de estas recomiendan el uso de modelos de riesgo para guiar el manejo farmacológico, estos deben integrar predictores como la edad, el sexo, ser fumador, la tensión arterial y el nivel de lípidos, así como la necesidad de incorporar uno nuevo, la etnicidad, pero no hay consenso sobre cuál de todos los modelos existentes escoger. Las 5 guías sobre tamizaje de riesgo cardiovascular promueven el uso de las siguientes escalas: QRISK2, SCORE (systematic coronary risk evaluation), Framingham a 5 o 10 años, la ecuación desarrollada por la AHA/ACC, y el score de riesgo de Reynolds. Tampoco demuestran consenso en cuanto al tiempo al cual deben predecir los modelos, si a 5, 10 años o a toda la vida, cada cuánto revalorar el riesgo en un paciente o los puntos de corte y algoritmos a usar para implementar el manejo con estatinas (Tabla 2) (42).

Aunque la herramienta más usada en Latinoamérica es el Framingham, dos modelos han sido construidos usando esta población, uno con pacientes chilenos en el 2009 el cual estima el riesgo a 10 años y otro en Puerto Rico el cual lo estima a 8 años. Ambos usan factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, estiman el riesgo relativo, pero solo el primero estima el riesgo absoluto (2). En el estudio CARMELA (43), auspiciado por Pfizer, en el cual se busca caracterizar a la población latinoamericana se aplicó el Framingham para tipificar a la población de 7 ciudades de esta región, aunque los autores reconocen que el modelo no se ha validado, se encontró una distribución heterogénea del riesgo cardiovascular, así como, de la prevalencia de los factores de riesgo usando la evaluación dada por el ATP III. La mayor prevalencia de DM se en-

TABLA 2. Escalas usadas por cinco guías sobre tamizaje de riesgo cardiovascular junto con los predictores de base utilizados en los modelos de riesgo.

Escalas	Predictores
QRISK	Edad
SCORE	Sexo
Framingham 5 ó 10 años	Tabaquismo
AHA/ACC	Tensión arterial
Score de riesgo de Reynolds	Cifras de lípidos
	Etnicidad

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; AHA/ACC: Asociación Americana del Corazón/ Colegio americano de Cardiología

Fuente: Construida por los autores en base a: Khanji M, Bicalho V, van Waardhuizen C, Ferket B, Petersen S, Hunink M. Cardiovascular Risk Assessment. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(10):713.

contró en Ciudad de México y Bogotá, donde se encuentran la hipertensión e hipercolesterolemia como unos de los factores que más influyen en el riesgo de padecer un evento cardiovascular mayor, aunque la combinación de hipertensión y DM demostró que la aumenta aún más. Un meta análisis (44) con 13142 personas demostró cómo el modelo de Framingham sobreestima el riesgo en Latinoamérica incluyendo el caribe y población hispana residente en Estados Unidos, este estudio además evidenció las pocas investigaciones referentes a validación aplicadas sobre esta población, solo 5 cumplían con una adecuada metodología aunque no se buscaron estudios no indexados, además de encontrar una amplia heterogeneidad entre la misma población probablemente debido a la dieta, estilos de vida e incluso genética y ascendencia todo lo cual limitaría el resultado de cada estudio a la población en la cual fue ajustada, si se quisiera aplicar esa escala ya calibrada para una población de Latinoamérica a otra en la cual no se haya realizada se deben hacer los ajustes correspondientes (2,44).

Los modelos de riesgo en Colombia

En Colombia las escalas más usadas son las de Framingham, PROCAM, SCORE y AHA/ACC (9,45) y la recomendada por la guía del ministerio de salud es la de Framingham modificada (12) las cuales serán ampliadas a continuación.

El predictor Framingham para riesgo cardiovascular, aplicado en pacientes blancos estadounidenses que asistieron al ciclo de examen 11° de la primera cohorte origi-

nal (1968-1971) o la tercera de (1984-1987) y no habían presentado una ECV de 30-74 años, es usado para estimar a 10 años la presencia de una cardiopatía coronaria absoluta; utilizando los siguientes predictores: Antropometría, presión arterial, colesterol total, HDL en suero, tabaquismo, DM o uso de insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales, uso de medicamentos antihipertensivos. La información de eventos cardiovasculares se determinó a partir de las historias clínicas, exámenes físicos en la clínica del estudio, registro de hospitalizaciones y los siguientes puntos de corte: bajo riesgo: 0-6% mediano riesgo:6-20% y alto riesgo >20%. En ésta población la escala demostró una muy buena calibración y discriminación, a futuro busca adicionar ciertos factores de riesgo que puedan ayudar a mejorar aún más su discriminación y calibración (14).

Por otra parte, PROCAM, fue aplicada a hombres de procedencia alemana entre 35-65 años en los años comprendidos entre 1979-1985 sin antecedentes de infarto agudo miocardio, evento cerebrovascular, cardiopatía isquémica o angina de pecho, con el fin de estimar eventos coronarios mayores (muerte cardíaca repentina, o un infarto de miocardio mortal o no mortal evidenciado en ECG o enzimas cardíacas) a 10 años, utilizando como predictores la edad, colesterol LDL, tabaquismo, colesterol HDL, presión arterial sistólica, antecedentes familiares de infarto del miocardio prematuro, DM y triglicéridos demostrando adecuada validación interna. Los puntos de corte fueron <20% bajo riesgo, >= 20% alto riesgo (46).

Las tablas para riesgo cardiovascular SCORE-Deutschland actualizadas fueron aplicadas a una población alemana entre los años 1998-2002, para estimar el riesgo existente de enfermedad cardiovascular fatal a diez años. Para ello utilizó como predictores: sexo, edad, presión arterial sistólica, tabaquismo y colesterol total, teniendo como puntos de corte: SCORE -bajo: <1%, SCORE- medio: ≥ 1 <5%, SCORE alto: ≥ 5 , <10% y SCORE- muy alto: ≥ 10 %. La última actualización que se había realizado de ésta fue en el año 2005, no obstante, dada la mejoría en la calidad de vida y reducción en la tasa de mortalidad secundaria a eventos cardiovasculares fatales por parte de la población alemana, se sugirió una nueva calibración para evitar una sobreestimación del riesgo cardiovascular, la cual evidenció permitir una mayor exactitud en la estimación del mismo (8,47).

Finalmente en el 2013 se postuló una ecuación de la AHA, de la cual ya se ha hablado, actualizada para estimar por sexo y raza específicos el riesgo de desarrollar un primer evento cardiovascular aterosclerótico a diez años, utilizando como población a pacientes hombres y mujeres afroamericanos y blancos no hispanos de 40-79 años de edad; teniendo como variables: raza, sexo, edad, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, presión arterial sistólica, DM y estado actual de tabaquismo. El punto de corte para riesgo cardiovascular alto fue ≥ 7.5 %. Finalmente, concluyeron que éstas ecuaciones específicas para raza-sexo con un grado de recomendación B por parte de NHLBI en cuanto a predecir el riesgo a 10 años de un primer evento ASCVD podía ser utilizado en los blancos y afroamericanos no hispanos, de 40 a 79 años de edad y con una recomendación de la NHLBI grado E se sugirió el uso de las ecuaciones específicas del sexo pueden ser consideradas para la estimación del riesgo en pacientes de poblaciones distintas a los afroamericanos y blancos no hispanos (13). Se ha demostrado como la escala de riesgo de la ACC/AHA en población multirracial constituida por blancos, negros, chinos e hispanoamericanos, tanto en hombres como en mujeres de los cuatro grupos sobreestimó el riesgo de ECV de igual manera esto se ha visto en población estadounidense debido principalmente a la población que se usó para su desarrollo ya que está derivada de 5 cohortes mayoritariamente entre los años 1960 - 1980 por lo cual cambios probables ya explicados tanto en la incidencia como en el peso estadístico de los predictores usados pueden ser los causantes de la sobreestimación (21,49-51).

En Colombia, un único estudio de validación (11) de cohorte histórica evaluó 1013 pacientes de entre 30-74 años usando los modelos de Framingham y PROCAM encontrándose que el primer modelo presenta mala calibración y discriminación sobreestimando el riesgo, mientras que la ecuación de PROCAM ajustada por sexo presenta una mejor capacidad de discriminación (0,74), con buena calibración. El estudio cuenta con diversas limitaciones dentro de las cuales destaca la falta de pacientes de alto riesgo por lo cual no se pueden extrapolar los resultados a ésta población, adicional a ello la muestra fue extraída de una clínica de prevención y atención primaria la cual posee en su mayoría población militar o exmilitar y sus beneficiarios, por lo cual, el comportamiento de los predictores puede ser diferente del de la población general colombiana, de hecho se encontró menor incidencia de DM que la evidenciada en el entorno colombiano e incluso que la mostrada por el estudio CARMELA así como menor incidencia de tabaquismo dentro de la población de estudio. Adicional a ello, el ser una muestra histórica también puede llevar a pensar que el comportamiento de los predictores puede haber cambiado comparado con el que puede encontrarse en la población actual.

Aunque los autores del estudio anterior recomiendan el uso de la ecuación de PROCAM sobre la de Framingham dada la validez externa alcanzada por ésta, la guía para el tratamiento de las dislipidemias comisionada por el Ministerio de Protección social y Colciencias (12) basándose únicamente en los resultados del estudio anterior, recomienda el uso del modelo Framingham ajustado para Colombia, el cual consiste en la multiplicación del resultado por 0,75, sobre PROCAM debido a que su uso está más extendido, ha sido propuesta por dos consensos de la Sociedad Colombiana de Cardiología y existe mayor familiaridad del cuerpo de salud ante esta que con el modelo PROCAM. En un estudio posterior (45) se comparó el uso de los modelos SCORE, ACC/AHA 2013, y Framingham modificado para Colombia (por 0,75) encontrando que los primeros modelos no estiman correctamente el riesgo, aunque tomando como punto de comparación, la ecuación de la AHA/ACC posee mejor concordancia con la recomendada por la guía para Colombia que el SCORE, aunque desestima el riesgo predicho.

Todo lo anterior deja cierta incertidumbre a la hora de aplicar dichas herramientas en población colombiana. Es claro que el médico debe escoger modelos que estén va-

lidados en esta población, requiere que la explicación en cuanto a metodología, calibración y discriminación tanto de los estudios de desarrollo del modelo como los aplicados a pacientes colombianos se encuentren publicados, sean válidos y las herramientas sean amigables tanto con el usuario como con el paciente. Considerando esto, se recomiendan nuevos estudios sobre el tema y el uso solo de modelos validados previamente en Colombia para alcanzar adecuadamente las recomendaciones dadas por la OMS disminuyendo tanto la incidencia de ECV, mejorando la calidad de vida de los pacientes y logrando disminución en los costos en el sistema de salud colombiano actual.

Referencias

1. M Moons, K G. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio) marker. *Heart*. 2012;98(9):683-690.
2. Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(5):301-311.
3. Otgontuya D, Oum S, Buckley B, Bonita R. Assessment of total cardiovascular risk using WHO/ISH risk prediction charts in three low and middle income countries in Asia. *BMC Public Health*. 2013;13(1):539-551.
4. Echouffo-Tcheugui, Justin B. et al. On the importance of global cardiovascular risk assessment in people with type 2 diabetes. *PCDE*. 2013;7(2):95-102
5. Lloyd-Jones, DM. Cardiovascular Risk Prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010;121(15):1768-1777.
6. Petretta M, Cuocolo A. Prediction models for risk classification in cardiovascular disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;39(12):1959-1969.
7. Prieto-Merino D, Pocock S. The science of risk models. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19(2):7-13.
8. Van Dieren. et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart*. 2012;98(5):360-369.
9. Martín-Timón I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength?. *World Journal of Diabetes*. 2014;5(4):444-70.
10. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? :Systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2009;26(2):142-148.
11. Muñoz O, Rodríguez N, Ruiz A, Rondon M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014;21(4):202-212.
12. Muñoz O, García A, Fernández D et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: evaluación del riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2015;22(6):263-269.
13. Goff D, Lloyd-Jones D, Bennett G, Coady S, D'Agostino R, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk . *Circulation*. 2013;63(25): 2935-2959.
14. D'Agostino R, Vasan R, Pencina M, Wolf P, Cobain M, Massaro J et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb;117(6):743-753.
15. Muñoz O, García Á, Fernández D, Higuera A, Ruiz Á, Aschner P et al. Clinical practice guidelines for prevention, early detection, diagnose, treatment and follow-up of dyslipidemias: farmacological treatment with statins. *Revista Colombiana de Cardiología* 2015;22(1):14-21.
16. Carbone R, Algahim M, Rizzo S, Monselise A, Dart A, Almassi G, Gutterman D. Cardiovascular risk in patients without known cardiovascular disease. *Tumori Journal*. 2014;18(3):365-373.
17. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2017;364(9438):937-952
18. Alagona P, Ahmad T. Cardiovascular Disease Risk Assessment and Prevention. *Medical Clinics of North America*. 2015;99(4):711-731.
19. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Primary prevention with statins: ACC/AHA risk-based approach versus trial-based approaches to guide statin therapy. *JACC*. 2015;66(24):2699-2709.
20. Bertoluci M, Rocha V. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9(25):1-13.
21. Pletcher M, Moran A. Cardiovascular Risk Assessment. *Med Clin N Am*. 2017 Jul; 101 (4): 673-88
22. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation*. 2015;132(19):1795-1804.
23. González-Clemente J, Palma S, Arroyo J, Vilardell C, Caixàs A, Giménez-Palop O et al. ¿La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo coronario? Resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos. *Revista Española de Cardiología*. 2007;60(11):1167-1176.
24. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee. *JAMA*. 2014;311(5): 507-520.
25. Levit R, Wenger N. High Risk, High Stakes: Optimizing Cardiovascular Risk Assessment in Women. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2012;6(2):176-184.

26. Steiropoulos P. Is There Evidence of Early Vascular Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Without Known Comorbidities? Preliminary Findings. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2013;6(1):61-68.
27. Haffner S, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *NEJM*. 1998;339 (1998) 229–234.
28. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–3421.
29. Rana et al. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *JGIM*. 2016;31(4):387-393.
30. Daniels et al. Is Diabetes Mellitus a Heart Disease Equivalent in Women? Results From an International Study of Postmenopausal Women in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(2):164-170.
31. Standards of Medical Care. Diabetes-2016: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2016;39(1):1-2.
32. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381.
33. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey C et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *JACC*. 2014;63(25):2889–2934.
34. Kothari V, Stevens R, Adler A, et al. UKPDS 60 risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK prospective diabetes study risk engine, *Stroke*. 2002;33(7):1776-1781.
35. Van der Leeuw J, Van Dieren S, Beulens J, Boeing H, Spijkerman A, Van der Graaf Y et al. The validation of cardiovascular risk scores for patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014;101(3):222-229.
36. Paynter N. Cardiovascular Risk Prediction in Diabetic Men and Women Using Hemoglobin A1c vs Diabetes as a High-Risk Equivalent. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(19):1712-18.
37. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation*. 2013;127(19):1948–1956.
38. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):496–507.
39. Allan G, Garrison S, McCormack J. Comparison of cardiovascular disease risk calculators. *Current Opinion in Lipidology*. 2014;25(4):254-265.
40. Graham I, D'Agostino R. Therapeutic strategies in cardiovascular risk. *Glob. Heart*. 2013;8(1):11–23.
41. Damen J, Hooft L, Schuit E, Debray T, Collins G, Tzoulaki I et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*. 2016;16;353(2416):1-11.
42. Khanji M, Bicalho V, van Waardhuizen C, Ferket B, Petersen S, Hunink M. Cardiovascular Risk Assessment. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(10):713.
43. Schargrodsky et al. The CARMELA Study. *The American Journal of Medicine*. 2008;121:58-65.
44. Cortes-Bergoderi M, Thomas R, Albuquerque F, Batsis J, Burdiat G, Perez-Terzic C et al. Validity of cardiovascular risk prediction models in Latin America and among Hispanics in the United States of America: a systematic review. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2012;32(2):131-139.
45. Muñoz O, Ruiz J, Mariño A, Bustos M. Concordancia entre los modelos de SCORE y Framingham y las ecuaciones AHA/ACC como evaluadores de riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016;24(2): 110-116.
46. Assmann G. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Circulation*. 2002;105(3):310-315.
47. Rücker V, Keil U, Fitzgerald A, Malzahn U, Prugger C, Ertl G et al. Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE-Deutschland Risk Charts. *PLoS One*. 2016;11(19): e0162188.
48. Merry, A. H. et al. Risk prediction of incident coronary heart disease in The Netherlands: re-estimation and improvement of the SCORE risk function. *SAGE Journals*. 2012;19(4), 840–848.
49. DeFilippis A, Young R, McEvoy J, Michos E, Sandfort V et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *European Heart Journal*. 2017;38(8):598-608.
50. Cook N, Ridker P. Calibration of the Pooled Cohort Equations for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(11):786-794.
51. Muntner P, Colantonio L, Cushman M et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease pooled cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311(14):1406–1415.

Calcio como agente terapéutico en osteoporosis

Gladys Roa¹; Karina Guzmán¹; William Rodríguez¹; Renato Antonio Guzmán¹

¹ Servicio de Medicina Interna, Inmuno-Reumatología e Investigación Clínica, IDEARG. Bogotá.

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad metabólica que produce un hueso cuantitativamente deficiente, de mala calidad y propenso a fracturas la cual es tratada con Calcio. A pesar de que se conocen los efectos benéficos de este elemento, recientes informes lo asocian con complicaciones cardiovasculares. Teniendo en cuenta lo anterior esta revisión buscó plasmar el estado del arte y los conceptos más recientes sobre el uso de Calcio en la osteoporosis así como establecer si el riesgo cardiovascular atribuido a este agente es real. Pensamos particularmente que los beneficios del calcio como elemento terapéutico para el tratamiento coadyuvante de la osteoporosis exceden los potenciales efectos deletéreos que le asignan. Y que probablemente el presunto riesgo de enfermedad cardiovascular inducida por el calcio sea una falsa alarma y se convierta en otro más de los mitos frecuentes postulados en medicina. Se puede concluir afirmando que el papel del calcio como elemento mineral es muy importante para el tejido óseo, si bien es cierto que estos agentes se vienen cuestionando en algunos aspectos como seguridad cardiovascular entre otros, definitivamente tanto el calcio como la Vitamina D no son los elementos más potentes en el arsenal terapéutico contra la enfermedad, pero sus déficits son los más sencillos de identificar y los más fáciles de corregir.

PALABRAS CLAVE: calcio, osteoporosis, vitamina D, enfermedades cardiovasculares

Calcium as therapeutic agent in osteoporosis

Abstract

Osteoporosis is a metabolic disease that produces a quantitatively deficient, poor-quality, fracture-prone bone that is treated with calcium. Although the beneficial effects of this element are known, recent reports associate it with cardiovascular complications. Taking into account the above, this review sought to capture the state of the

Correspondencia: Dr. Renato Antonio Guzmán
renatoguzmanm@gmail.com

Como citar: Roa G, Guzmán K, Rodríguez W, Guzmán RA. Calcio como agente terapéutico en osteoporosis. *Cuarzo* 2016; 22 (2): 92-112.

Recibido: 10 de septiembre de 2016.
Aceptado: 25 de noviembre de 2016.
Publicado: 30 de diciembre de 2016.

Licencia creative commons



art and the latest concepts on the use of calcium in osteoporosis as well as to establish if the cardiovascular risk attributed to this agent is real. We particularly think that the benefits of calcium as a therapeutic element for the adjunctive treatment of osteoporosis exceed the potential deleterious effects attributed to it. And probably the alleged risk of cardiovascular disease induced by calcium is a false alarm and becomes another of the frequent myths postulated in medicine. It can be concluded that the role of calcium as a mineral element is very important for bone tissue, although it is true that these agents are being questioned in some respects as cardiovascular safety among others, definitely both calcium and vitamin D are not the More potent elements in the therapeutic arsenal against the disease, but their deficits are the simplest to identify and the easiest to correct.

KEYWORDS: Calcium, osteoporosis, Vitamin D, Cardiovascular Diseases.

Introducción.

La osteoporosis es una enfermedad metabólica que produce un hueso cuantitativamente deficiente, de mala calidad y propenso a fracturas (1-3). En su génesis participan múltiples factores como los aspectos genéticos, factores hormonales, factores inmunológicos y aspectos nutricionales que interactúan para desarrollar la enfermedad (4-13).

En los últimos años, referente a los elementos nutricionales se reconoce que estos desempeñan un papel importante en la estructura del hueso, algunos han sido prácticamente ignorados y otros han recobrado vigencia o han sido parcialmente descubiertos como la vitamina A (altos niveles son deletéreos para el tejido), la vitamina K (su déficit se asocia con el incremento en el riesgo de fractura), el ácido fólico (sus niveles guardan relación directa con la densidad mineral ósea [DMO]), cobalamina, piridoxina, el flúor, los niveles de homocisteína, entre otros (casos de hiperhomocisteinemia alteran la mineralización ósea y debilitan la estructura), lo cual permite considerar un tratamiento dirigido a aspectos elementales de la dieta que tendrían gran impacto clínico, ya sea en la prevención como en el tratamiento de esta nefasta enfermedad (14-27) (tabla 1).

Calcio y Tejido óseo

Existen dos pilares fundamentales en la construcción de una adecuada salud esquelética. Los niveles de calcio y el papel preponderante de la vitamina D.

El calcio es el elemento mineral más importante en el hueso: el 99% se encuentra en los tejidos y el 1% circula libremente. Hay seis isótopos estables de calcio siendo el calcio 40 el más común (97%) y el 46 el menos abundante (0.003%).

Es un elemento esencial para la supervivencia; su papel como segundo mensajero en procesos de señales intracelulares le permite tener multiplicidad de acciones destacándose su papel en la conductividad nerviosa, en procesos enzimáticos, en la cascada de la coagulación, en la fisiología cardiovascular, en la contracción muscular y en la integridad esquelética. En este último sistema actúa de manera equilibrada en conjunto con la PTH (Parathormona) y con factores de crecimiento y citoquinas que regulan la homeostasis interna celular entre los participantes de la unidad multicelular básica (BMU), los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos. Al presentarse estados deficitarios de calcio, se estimula la liberación de la PTH que interviene como un potente agente resortivo óseo con acciones directas sobre receptores celulares y con acciones indirectas sobre péptidos que estimulan células óseas y liberan proteínas autacoides que definen la absorción del mineral en conjunto con la vitamina D. Se acumula en el tejido óseo y participa en la formación, proceso de remodelado, resorción y mineralización del hueso (28-33).

El calcio se comporta a nivel óseo como una agente débilmente antirresortivo y trabaja en directo asocio con la PTH, y se regula a través de absorción intestinal o resorción a nivel tubular renal. La acción de la PTH y la homeostasis del calcio se da en el hueso, el intestino y el riñón. En el riñón, el 98% del calcio filtrado es reabsorbido (150 mmol/d); en el hueso 5-10 mmol/d es recambiado en cada ciclo y en el intestino cuatro mol/d son secretados al lumen del páncreas exocrino, de la bilis y de los enterocitos, reabsorbiendo 7 mmol/d en el intestino. Participa directamente afectando la porosidad cortical y la conectividad de las trabéculas óseas, lo cual le confiere un efecto antifractura por disminuir la tasa de remodelado óseo, efecto fuertemente cuestionado por algunos y no aceptado como consenso universal. Se ha demostrado

que un importante porcentaje de la población mayor de 80 años tiene una DMO baja que justificaría el uso de estos elementos, y que esta en gran medida obedece a la baja ingesta de calcio elemental en la dieta y a estados relativos de hipovitaminosis D (34-37). Los niveles séricos de calcio determinan la liberación de la Parathormona para cumplir sus funciones en el cuerpo.

Esta relación indirectamente afecta los niveles de estrógenos y la expresión del gen de la IL-6 (interleucina 6), lo cual en últimas explica uno de los mecanismos de hiperparatiroidismo secundario en la osteoporosis posmenopáusica y la actividad exagerada y sin control de la PTH en este grupo de pacientes, mediados por la IL-6 y la actividad resorptiva acelerada del osteoclasto (38-45).

Normalmente una persona pierde 250 mg diarios de calcio a través de la piel, del intestino y de los riñones (46-49). El 70 % del calcio reabsorbido a nivel renal se hace en el túbulo proximal, y tres importantes constituyentes de la dieta influyen su excreción renal: el sodio, las proteínas y el ácido. En la economía del calcio participan una serie de elementos que contribuyen a su homeostasis, como la dieta, el pH sanguíneo, los niveles de sodio y la relación de sodio, Hipertension arterial sistémica y calcio, entre otros (50,51).

La absorción intestinal del calcio se hace de dos maneras: una activa dependiente de la vitamina D (80 %) y una pasiva en el intestino, independiente de la vitamina D. En la primera hoy sabemos que el factor de crecimiento

derivado del fibroblasto 23 es clave en el proceso, ya que es secretado por el hueso y participa en la internalización del cotransportador sodio/fosfato a nivel renal e intestinal y suprime la síntesis de 1-25 dihidroxivitamina D (52,53). Sin vitamina D solamente se absorbe el 10-15 % del calcio de la dieta y el 60 % del fósforo, con la presencia de la 1-25 dihidroxivitamina D se aumenta la eficiencia absorbitiva del calcio en un 30-40 % y del fósforo en un 80 % (54-56).

El uso continuo del cigarrillo afecta negativamente la absorción intestinal del calcio y es uno de los tantos factores por los cuales se presenta osteoporosis en los pacientes con tabaquismo (57-58). En el humano el 40-90 % del calcio consumido en la dieta es excretado en las heces, y el 10-60 % se absorbe en el intestino; en el duodeno se lleva a cabo mayormente este proceso y ocurre por mecanismos trascelulares (absorción activa, saturable y dependiente de vitamina D, un 30-80 %) y paracelulares (un 10-15 % absorción pasiva independiente de la vitamina D).

El conocimiento de sustancias que trabajan como mensajeros intracelulares en el proceso de absorción del calcio en el intestino y el protagonismo de sustancias como FGF, (factor de crecimiento de Fibroblastos) en estos y el papel del osteocito como agente sensor de calcio y las implicaciones terapéuticas de sustancias como las sales de estroncio están permitiendo conocer más de cerca estos intrincados procesos que conllevarían a nuevos abordajes terapéuticos (59-62).

TABLA 1. Vitaminas, minerales, otros nutrientes y hueso.

Vitamina A	Niveles altos: acción resorptiva
Vitamina D	Anabólico óseo y antiresorptivo. Reduce resorción ósea a bajas dosis y aumenta a alta dosis. Estimula absorción intestinal de calcio
Vitamina K	Niveles bajos: acción resorptiva y anti-formadora
Hemocisteína	Niveles altos: afecta la matriz ósea y la mineralización
Ácido fólico	Acción protectora. Relación la DMO directa
Cobalamina	Su déficit incrementa la resorción ósea
Calcio	Pilar fundamental mineral. Antiresorptivo débil
Magnesio	Participa en la matriz ósea. Proceso de mineralización
Flúor	Anabólico ósea, a altas dosis es resorptivo y afecta mineralización
Stroncio	Acción dual, antiresorptivo y formador. A altas dosis problemas de mineralización ósea y acción anhibitoria en síntesis del calcitriol

Fuente: Vasquez-Awad D., Guzman RA. Osteoporosis: Enfoque Clínico y Tratamiento. 2a Ed, Ed Kimpress, Bogotá, 2012.

Los mamíferos vivos contienen del 2-4 % del contenido corporal constituido por calcio, un ser humano de 60 kg tiene de 1000 a 1200 g de calcio en su cuerpo, más del 99 % en los huesos y en los dientes. Al hablar del calcio como agente terapéutico, siempre se plantea una discusión semántica si es tratamiento como tal, profilaxis o suplementos que trabajan como terapia de sustitución (63-64).

Existen diferentes preparados, entre los cuales destacamos las sales tipo carbonato, tipo fosfato, tipo gluconato, tipo citrato, entre otras. Se recomienda suministrar los suplementos de manera separada dos veces al día y no exceder de 500 mg diarios por toma, ya que es la dosis máxima saturable que se absorbe y se recomienda administrar la última dosis en horas de la noche para suprimir el ciclo pulsátil nocturno de la PTH. Sin embargo, otro grupo de investigadores recomienda administrarlo de la siguiente forma: la tercera parte en la mañana y las dos terceras partes en la noche debido a que así se facilita su absorción en el intestino y postulan que la relación con comidas es principalmente aplicable para la sal tipo carbonato que se absorbe mejor con el estómago lleno y con un medio ácido gástrico (65-74). Como se dijo antes, la absorción del calcio es dual, el 90 % es por transferencia activa y un 10% por difusión pasiva, y no requiere vitamina D. Existe una proteína transportadora llamada calcibidin que favorece su absorción. La eficiencia de absorción de calcio a nivel renal e intestinal es ampliamente facilitada por la presencia de la 1-25 dihidroxivitamina D, la cual induce a la expresión de la enzima 25 hidroxivitamina D 24 hidroxilasa, la cual cataboliza la 25 y la 1,25 dihidroxivitamina D hacia elementos metabólicamente inactivos, como el ácido calcitroico hidrosoluble (75,76). La mayoría del calcio se absorbe en el intestino delgado (yeyuno e íleon), y la concentración de su absorción difiere de acuerdo con el tipo de sal suministrada, oscila entre un 20 y 40% de lo ingerido. La biodisponibilidad y farmacocinética cambia de acuerdo con el tipo de sal, lo que demuestra contundentemente que la sal tipo citrato es más biodisponible gramo por gramo, suprime mejor la PTH y tiene un mayor efecto terapéutico, reflejado en sus acciones inhibitorias sobre los MRO (marcadores de resorción ósea) (77-86).

En los pacientes mayores de 65 años se ha demostrado una aclorhidria relativa que definitivamente afecta la absorción de la sal tipo carbonato, por lo cual en esta

población etaria se recomienda más la sal tipo citrato o suministrar el carbonato con comidas (80-93).

La relación del pH gástrico y la absorción intestinal de calcio es tan importante que varios estudios en la literatura relacionan de manera contundente la administración de inhibidores de bomba de protones (PPI) y riesgo de fracturas (94-98).

Por otro lado, el concepto de urolitiasis y suplementos de calcio ha sido ampliamente discutido, y sus probables implicaciones negativas se han asociado más con la sal del tipo carbonato. El citrato tiene una acción citratúrica y evita la génesis de cálculos. La prohibición de recibir calcio en la dieta en pacientes con urolitiasis es un error, ya que el 90% de estos pacientes tiene una hipercalciuria posabsortiva y se afectan al disminuir los aportes nutricionales de calcio en la dieta; el elemento causal más importante es el oxalato, que queda disponible en el intestino para su absorción y se incrementa su excreción urinaria de un 16 a un 56 %, como se ha demostrado recientemente al disminuir el calcio en la alimentación se predispone a riesgo de osteoporosis (99-100). El 10% de las personas en Estados Unidos tiene un episodio de cálculo renal al menos una vez en la vida y habitualmente obedece a una hipercalciuria hiperabsortiva donde el oxalato desempeña un papel determinante; del 20 al 40% de los pacientes con cálculos recurrentes tienen hipercalciuria.

Trabajos recientes ratifican este concepto y dejan sin bases la errónea costumbre de suprimirles la fuente de lácteos a pacientes con la enfermedad litiasica renal. Hoy se acepta que más calcio que menos, es mejor en estos pacientes al igual que su combinación con una dieta baja en proteínas animales y en sal. La relación de calcio y salud ósea está bien demostrada y las condiciones genéticas participan activamente en los fenómenos de absorción del calcio. Como se ha estudiado en poblaciones homogéneas genéticamente, “sus efectos benéficos a este nivel son indiscutibles como probablemente en otros tejidos a pesar de recientes informes que lo asocian con complicaciones cardiovasculares, lo cual lo discutiremos en detalle más ampliamente en esta revisión” (101-108).

El genotipo del receptor de la vitamina D determina de manera importante el grado de absorción del calcio en el intestino y lo asocia directamente con los niveles de calcio suministrados en la dieta. Las mujeres con genotipo

BB tienen mayores problemas para lograr un equilibrio adecuado de calcio. Las variaciones alélicas en el receptor de la vitamina D pueden causar variaciones en el número de receptores o afectar su capacidad de unión a la vitamina D o al complejo formado de receptor-vitamina D para unirse al DNA. Cualquiera de estos cambios reduce la potencia de la vitamina D y se aumenta la necesidad del calcio en la alimentación. El 80 % de la masa ósea está genéticamente determinada y solo trabajamos en un 20 % que incluye modificar los hábitos de vida desde la infancia, aumentando la ingesta de calcio y vitamina D y haciendo ejercicio. Como planteaba Charles Dent, “La osteoporosis senil es una enfermedad pediátrica” (109-117).

El concepto de pico de masa ósea es definitivo: hay estudios que avalan el uso del calcio en prepúberes, lo cual ocasiona incremento en la DMO (densidad mineral ósea) y previene la osteoporosis del adulto (118).

Existen diferentes estudios en la literatura que sostienen el papel terapéutico del calcio en el manejo de la osteoporosis, estudios que incluyen mujeres en menopausia temprana como poblaciones mayores en las cuales la suplementación del calcio y la vitamina D disminuyen de manera considerable el riesgo de fractura (119-120). Asimismo, demuestran que los suplementos de citrato-malato de calcio retardan la pérdida ósea especialmente del hueso cortical en mujeres con ingestas menores de 400 mg/día, y otros afirman que se aumenta el beneficio del calcio en pacientes con ingestas mayores de 750 mg al día con acciones benéficas tanto a nivel axial como apendicular o que con aquellas intervenciones que incrementan la actividad física y que combinan TRH (terapia de reemplazo hormonal) con suplementos nutricionales impactan mejor la calidad del hueso y tienen efecto antifractura (119-122).

En mujeres, 10 años después de la menopausia, el suplemento de calcio de 1000mg/día por cuatro años previene completamente la pérdida ósea en la cadera y en los miembros inferiores y, al suspender esta terapia, a los dos años se reinició el proceso de pérdida ósea. La relación del beneficio del calcio y los años de menopausia es importante, porque la mayor pérdida ósea inicial en la mujer posmenopáusica temprana se debe exclusivamente a la insuficiencia de estrógenos; aunque estudios demuestran de manera conveniente que, independientemente de la ingesta, la retención esquelética del calcio depende de la edad, perdiéndose especialmente esta propiedad a medida que se envejece (123-128).

La acción supresora del calcio sobre la PTH lo convierte en una herramienta antirresortiva importante con un efecto modesto en la DMO pero claro en disminuir el riesgo de fractura y se vuelve una alternativa terapéutica útil, sencilla, barata y eficaz. Es esencial en la prevención y es invitado obligado en los tratamientos para la enfermedad como coadyuvante. Definitivamente, nunca es tarde para iniciar suplementos con calcio y se pueden encontrar beneficios óseos tan tempranos como a los 18 meses de uso. Recientes estudios y metaanálisis corroboran su eficacia a pesar de tener una débil acción antifractura, son esenciales en los tratamientos para la Osteoporosis, previenen fracturas en mujeres posmenopáusicas y en ancianos, su acción depende de un estatus adecuado de vitamina D, no impactan, de manera importante, la densidad mineral ósea ni los marcadores, pero reducen el riesgo de fractura en promedio entre un 10 a 20 % (129-34). Se postula que dosis superiores en los suplementos de 700 mg al día no incrementan su acción benéfica (135).

Hay algunos informes de investigadores que no le encuentran ningún papel al calcio como agente terapéutico en la osteoporosis, sino que además lo plantean como el mito del calcio y el “calcio asesino”, porque cuestionan su real utilidad y le endilgan efectos nocivos severos para la salud humana (136). Arguyen que ha sido más un posicionamiento comercial que le ha generado grandes dividendos a la industria farmacéutica.

“Pensamos particularmente que los beneficios del calcio como elemento terapéutico para el tratamiento coadyuvante de la osteoporosis exceden los potenciales efectos deletéreos que le asignan. Y que probablemente el presunto riesgo de enfermedad cardiovascular inducida por el calcio sea una falsa alarma y se convierta en otro más de los mitos frecuentes postulados en medicina”.

Vitamina D

Referente a la vitamina D, planteamos que más que una vitamina es una hormona, con acciones pleiotrópicas, inmunomoduladoras y definitivas en la homeostasis del balance mineral esquelético (137-141). Es un precursor esencial de la 1,25-hidroxivitamina D, la hormona esteroidea requerida no solo para el desarrollo óseo y crecimiento en los niños y el mantenimiento de los huesos en los adultos, sino para la prevención de osteoporosis y fracturas en los ancianos. Sus fuentes son exógenas (de la luz solar y de los alimentos) y tienen mecanismo de acción directos e indirectos en las células óseas (142-144).

En la piel, la radiación ultravioleta estimula la conversión de 7-dehidrocolesterol a previtamina D, la cual espontáneamente es convertida a vitamina D. El estatus de la 25-hidroxi vitamina D es esencial para entender el riesgo de fractura (se considera un valor normal de 25-40 microgramos/L). Tiene metabolitos activos como el alfalcidol y el calcitriol, los cuales se comportan más como medicamentos que como verdaderas suplencias y su acción está relacionada con los niveles séricos de calcio y con la PTH. La ventana terapéutica es estrecha con las dosis que se utilizan: el riesgo de hipercalcemia siempre está patente. Tiene múltiples acciones en la integridad del tejido, con efectos celulares definidos y acciones inmunológicas. Actúa de manera eficiente en el tono muscular, y trabajos recientes informan de sus novedosas acciones en el receptor en músculo estriado esquelético, lo cual disminuye el riesgo de caídas y, por ende, de fracturas. Mejora la postura corporal y disminuye el balanceo que genera inestabilidad para la marcha y riesgo de caídas (145-158). Las dosis de vitamina D como colecalciferol a razón de 60000 UI por mes son seguras, disminuyen el riesgo de caídas en un 15 % y de fracturas en un 26 %; dosis más altas no incrementan su beneficio. Los estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones han encontrado una alta incidencia de hipovitaminosis en pacientes hospitalizados, lo cual implicaría una epidemia de osteoporosis de gran magnitud y obligarían a adoptar políticas de salud pública para evitar sus funestas consecuencias: las fracturas (159-163). Algunos casos reportados hablan de incidencia de hipovitaminosis del 57 % en mil millones de pacientes hospitalizados con hipovitaminosis D en el mundo y de 40 a 100 % de personas con carencia en Estados Unidos y Europa. Otros informes comentan un 9 % en la reducción de caídas y disminución de fractura no vertebral en un 72 % en pacientes que reciben 800 UI diarias de vitamina D.

La sospecha clínica de hipovitaminosis D depende exclusivamente de una buena historia clínica y de un excelente interrogatorio que identifique probables factores de riesgo para su desarrollo, ya que es muy pobre sintomáticamente y en ocasiones los pacientes refieren dolor óseo generalizado, aislado o mialgias inespecíficas. La PTH aumenta en los pacientes ancianos cuando los niveles de 25-hidroxivitamina D caen a 15 ng/ml. La administración rutinaria de calcio con vitamina D depende exclusivamente de la ingesta basal de calcio (164, 165), la exposición al sol y la funcionalidad renal. Está claramente

establecido que dar vitamina D como monoterapia sin por lo menos adecuada ingesta de calcio tiene menor efecto sobre la DMO.

Los pacientes ancianos cursan con bajos niveles de 25-hidroxivitamina D probablemente por una menor exposición solar y por una disminución en la producción dérmica de vitamina D; igualmente el uso de metabolitos de la vitamina D estaría indicado por la ausencia de la 1-alfa hidroxilasa secundaria a estados de hipoparatiroidismo, o a una disminución de la respuesta dependiente de la edad de esta enzima a la PTH o una resistencia a 1,25 (OH)2D. Existen condiciones indudables en las cuales la administración de las dos sustancias están plenamente indicadas como en el uso crónico y sostenido de glucocorticoides en pacientes con LES (lupus eritematoso sistémico), AR (artritis reumatoide), en programas de trasplantes, en patologías gastrointestinales crónicas y síndromes de mala absorción, en consumidores de medicamentos que aumentan el catabolismo de la vitamina D como anticonvulsivantes, entre otros, heparinas y demás causas de osteoporosis secundarias tanto en la mujer como en el varón (166-175).

Los estudios clínicos en poblaciones mayores de 65 años, claramente apoyan su uso con efectos muy importantes en la DMO y con gran impacto en el riesgo de fracturas especialmente en las vértebras (176-83). Un estudio clásico toma más de 3000 mujeres francesas mayores y les suministra suplementos de calcio, (1.200 mg) y de vitamina D (800 UI) y demuestra que el riesgo de fracturas de cadera y de otras áreas se disminuye en un 30% a los 18 meses de tratamiento. Igualmente, la DMO se perdía a razón del 3% por año en el grupo placebo y se mantenía en el grupo de tratamiento. Otros estudios demuestran convincentemente que en hombres y mujeres mayores de 65 años los suplementos de calcio y vitamina D reducen la pérdida ósea en el cuello femoral, columna lumbar en un período de seguimiento de 36 meses y reduce la incidencia de fracturas no vertebrales en un 30-70 % y confirman nuevamente la experiencia inicial con la combinación de calcio y vitamina D3, que revierte el hiperparatiroidismo secundario y reduce las fracturas de cadera en una población de 583 mujeres hospitalizadas (176-178).

Su acción en las células es compleja, y se plantea inhibición de la apoptosis del osteoblasto por la vía del fas-ligando o regulación de la osteoclastogénesis por medio de la modulación del gen de la osteoprotegerina (184,185).

Los estudios con bisfosfonatos han demostrado que la adición de calcio y vitamina D es necesaria y que en algunas poblaciones etarias al comparar esta combinación con bisfosfonatos solos dan resultados similares (186-190). El no administrar esta combinación puede generar alteraciones en la mineralización ósea que implican osteomalacia (191-193).

“Las acciones de la vitamina D a través de sus receptores tisulares explican en gran parte la multiplicidad de beneficios por su mecanismo de acción en la salud humana (194-202). Es tan importante tener adecuados niveles séricos de vitamina D que sus mediciones reflejan estado de bienestar o propensión a enfermedades. Ejemplos tan interesantes como sus acciones en las células y su papel en la inmunomodulación, sus efectos antiproliferativos, sus consecuencias aditivas en proceso de fagocitosis explican sus múltiples indicaciones médicas hoy en día (203-219). Se ha descrito relación de hipovitaminosis D con procesos patológicos tan disímiles como el cáncer, las enfermedades infecciosas, enfermedad cardiovascular, endocrinopatías, enfermedades neurodegenerativas, procesos autoinmunes entre otros”.

Conceptos recientes

Se ha avanzado en los últimos años en el entendimiento de la osteoporosis. La posibilidad de que sea una enfermedad genética es bastante grande y se plantean más de 40 genes candidatos para la enfermedad. Estudios recientes incluyen la Lp5 (lipoproteína 5), la leptina y sus acciones en la fertilidad, del gasto de energía y como factor osteogénico, sensores para el calcio y la vía de la 5 lipo-oxigenasa, amén de conocer los estudios pioneros de mutaciones en el receptor de la vitamina D y su impacto en la absorción del calcio y la posibilidad de utilizar, según las circunstancias, agentes calciomiméticos o calciolíticos orales (220-229).

Este terreno apenas se está explorando y augura un excitante campo en la medicina. Otro mito que se derriba es que nunca es tarde para iniciar el calcio y que prácticamente le sirve a todo el mundo. Sus requerimientos dependen de la edad y las condiciones de los pacientes (Tabla 2) (230-231). Sus efectos durante la lactancia han sido discutidos y se plantea que realmente no prevengan la pérdida ósea y solo aumenten su ganancia discretamente después de suspenderla, a pesar de saber que una mujer pierde aproximadamente 210 mg de calcio por día en

la leche materna (232, 233). La utilidad del calcio como agente totipotencial es interesante; se han planteado acciones en la HTA (hipertensión arterial), en la HIE (hipertensión inducida por el embarazo) como agente anti-neoplásico (cáncer de colon), (quimioprevención) como coadyuvante en el síndrome de tensión premenstrual en la DSR (distrofia simpática refleja) y más recientemente en la enfermedad coronaria por su acción hipolipemiente (234,235).

Probablemente el mecanismo de acción implicado es la unión de ácidos grasos y los ácidos biliares al intestino y ocasiona mala absorción, además de incrementar las HDL en un 4% y disminuir las LDL en un 4%. Y, por otro lado, promueve la lipólisis al inhibir la acción estimulante de la PTH. Esta última acción es interesante considerando el inmenso revuelo suscitado por el Estudio WHI (Women Health Initiative) donde se cuestionan los beneficios de la TRH en la prevención de enfermedad coronaria (236,237) y con los SERM (moduladores selectivos del receptor del estrógeno) (238,239), y posicionarían a los bisfosfonatos como agentes de primera línea para el manejo de la enfermedad siempre combinados con calcio elemental y vitamina D (240-243).

Calcio y riesgo cardiovascular.

Gran debate se ha generado en los últimos años por una serie de publicaciones de un grupo de investigadores en Nueva Zelanda que relacionan los suplementos de calcio con riesgo exacerbado de enfermedad coronaria (244,245). En ambas publicaciones se encuentra elevación del riesgo de complicaciones cardiovasculares y se arguye que los suplementos aceleran los procesos de calcificación vascular y aumentan la mortalidad, hallazgos previamente descritos en pacientes renales bajo diálisis (246,247). El metaanálisis de Bolland que incluye cerca de 12000 pacientes de 11 estudios randomizados revela un aumento del 30% en la incidencia de infarto de miocardio y discreto y no significativo aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad. Se ha planteado que los suplementos de calcio aumentan agudamente los niveles de calcio sérico, pueden generar estados trombofílicos y alterar las condiciones de flujo sanguíneo. Plantean estos investigadores que “el calcio edifica los huesos pero debilitaría el corazón”, y que el tratar 1000 pacientes durante 5 años producirían 6 infartos agudos del miocardio y accidentes cerebro-vasculares (NNH, número necesario de daño) vs. la prevención de 3 fracturas (NNT, número necesario de tratar de 302).

Estos resultados han generado grandes temores en las comunidades médicas del mundo, pero hay grandes falencias que les restan credibilidad. Son estudios en poblaciones heterogéneas; la mayoría de pacientes son de avanzada edad; no se especificaron previamente factores de riesgo para enfermedad cardiovascular; ninguno de los estudios tenía como objetivo principal la determinación de eventos cardiovasculares como punto principal; no combinan en las poblaciones analizadas la administración simultánea de calcio y vitamina D; muchos de los eventos fueron registrados por encuestas y cuestionarios y no verificados; en la mayoría de los pacientes se usó la sal tipo carbonato; y la adherencia a los tratamientos fueron bajas. Todos estos factores le restan credibilidad a estas publicaciones (248-252). Estudios recientes plantean que los niveles moderados o altos de vitamina D tienen un efecto protector a nivel cardiovascular y que el impacto de los suplementos de calcio es insignificante en este sistema.

De tal manera, la evidencia actual no es sólida para considerar los suplementos de calcio como agentes inductores de enfermedad coronaria y su uso en aquellos pacientes que lo requieran está plenamente justificado y sus potenciales beneficios sobrepasan de manera importante cualquier potencial evento adverso. No hay razones justificadas para su abandono en la práctica clínica diaria y consideramos que sigue siendo una herramienta útil y eficaz como coadyuvante obligado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis (tabla 2).

Los años han pasado y no se ha dilucidado con claridad los efectos cardiovasculares del calcio y los probables eventos adversos serios referentes a incremento en infarto agudo coronario o condiciones similares. Los estudios de Bolland en Nueva Zelanda y sus reanálisis y los estudios de su grupo referente a la poca utilidad del calcio ya sea proveniente de la dieta o recibidos como suplementos dejan mal posicionado a este elemento mineral y lo ubicarían como una estrategia terapéutica ineficaz y además contraproducente para la Salud humana. Fue tan grande el impacto de estas investigaciones que en su país se redujo en un 66% la prescripción de suplementos cálcicos en la población. Sin embargo, análisis serios de estos estudios revelan grandes falencias en sus diseños e interpretaciones y le califican de evidencias muy débiles que puedan sustentar unas afirmaciones tan contundentes (253).

Otros análisis más recientes, más cuidadosos, elaborados concienzudamente descartan la asociación de suplementos de calcio y complicaciones cardiovasculares o incrementos en mortalidad (254-256).

La probable explicación fisiopatológica ha tratado de relacionar el uso de suplementos cálcicos con elevación aguda de calcio sérico y desarrollo de calcificaciones vasculares. Por otro lado, se postula que los suplementos de calcio tienen acción vasodilatadora, hipotensora, hipolipemiante, disminuye la liberación de PTH y su asociado con Vitamina D tiene efectos reológicos vasculares y acción inhibitoria sobre la renina con marcado efecto hipotensor (257-274).

La recomendación práctica sería incrementar la suplementación de calcio de manera natural en la dieta, lo cual por los componentes proteicos y de grasa evitan el incremento agudo de calcio sérico que podría tener un efecto deletéreo a nivel vascular y de coagulación como podría ocurrir con los suplementos de calcio y reservar el suplemento para pacientes con franco déficit en la ingesta de calcio de su dieta y utilizar bajas dosis, de manera fraccionada y con alimentos. No hay en este momento ninguna evidencia científica que relacione directamente el uso del calcio como agente terapéutico y el potencial desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

La medicina basada en la evidencia ha calificado los estudios para osteoporosis con calcio elemental y vitamina D y ha encontrado que con el primero hay sustento para reducción de fracturas vertebrales e incremento en la DMO a nivel lumbar del 1.5 al 2% (275,276), y con el segundo, ya sea estándar o hidroxilada, hay una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales, efecto no muy claro a nivel no vertebral y un discreto incremento en la DMO en la columna lumbar y cuello femoral. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad, se sabe que es compleja y que existen múltiples factores activos para su desarrollo.

Igualmente varios estudios han cuestionado la eficacia del calcio como agente útil para osteoporosis, especialmente en prevención secundaria de fracturas y en pacientes mayores, lo que registramos como estudios negativos para el calcio como agente antifractura (277-279). Al analizar los estudios se encuentra que son poblaciones heterogéneas, la recolección de datos es ambigua, se basa

TABLA 2. Requerimientos de calcio y vitamina D en mujeres.

Edad	Requerimiento
1-5	500 – 800 mg/día
6-10	800 – 1300 mg/día
11-24	1000-1300 mg/día
Preñez / Lactancia	1000 mg/día
24-50/65	1000 – 1200 mg/día
65 ó +	1200 mg/día
Vitamina D en general	1000 UI/día (concepto actual)
	200 UI/día para personas de 19 a 50 años
	400 UI/día para personas de 51 a 70 años
	600 UI/día para personas de 71 años ó más

Fuente: Vasquez-Awad D., Guzman RA. Osteoporosis: Enfoque Clínico y Tratamiento. 2a Ed, Ed Kimpress, Bogotá, 2012.

mucho en autorregistros y lo más importante hay una adherencia muy pobre para los tratamientos con suplementos de calcio (280). Cuando se corrigen estos factores se aprecia un efecto benéfico del calcio en tejido óseo y una acción antifractura modesta, de un 20% ponderado a nivel no vertebral, pero efectiva (281,282).

Publicaciones recientes cuestionan seriamente la eficacia antifractura del calcio obtenido de la dieta y los suplementos de calcio en el tratamiento de la osteoporosis al igual que el papel terapéutico de la Vitamina D en esta enfermedad metabólica ósea y su acción antifractura (283-286). Argumentan que los efectos clínicos importantes en estas complicaciones son débiles y su acción sobre la densidad mineral ósea es muy poca, sin embargo, se debe recordar que el “Hueso es más que masa” y los incrementos en DMO no necesariamente van de la mano con efecto antifractura, como se ha demostrado con agentes tan diversos como el fluoruro de sodio y los bisfosfonatos. (287-89).

En resumen la interrelación de la ingesta de calcio y la suplementación de Vitamina D es importante para definir efectos benéficos de estos elementos en una adecuada homeostasis ósea. En adultos sanos la suplementación con Vitamina D no previene Osteoporosis, pero en los ancianos mantener adecuadas reservas de vitamina D combinado con ingesta suficiente de calcio es una efectiva estrategia para prevenir fracturas de cadera. (290-300).

“Pensamos que tanto el calcio como la Vitamina D son elementos esenciales para una buena salud ósea, son coadyuvantes necesarios para los tratamientos con agentes terapéuticos activos y potentes para la osteoporosis y que tienen un efecto modesto pero real como agentes antifractura.”(301-304).

El campo de la inmunogenética y de la biología molecular nos ha permitido entender un poco más claramente los aspectos etiopatogénicos de la osteoporosis y contamos hoy en día con nuevos agentes que están dando resultados sorprendentes como nuevos bisfosfonatos, otros SERM, la PTH y sus fragmentos anabólicos, sales de estroncio, tratamientos combinados, entre otros (305-326). Igualmente, ya se conocen estudios que demuestran la seguridad y eficacia de potentes bisfosfonatos a largo plazo sin aumentar su toxicidad y en diferentes poblaciones etarias, aunque hay datos recientes sobre su seguridad en pacientes que lo reciben de manera prolongada que ha generado temor entre los médicos (327-340). El desarrollo de medicamentos del tipo calciomiméticos o calciolíticos, que disminuyan el nivel de la PTH, o que bloqueen el receptor del sensor del calcio y, por ende estimulen, la PTH se convierten en una nueva avenida de medicamentos para la enfermedad (341,342).

Trabajos recientes exploran otras vías interesantes como el uso de agentes biológicos para el tratamiento de la enfermedad, el uso de péptidos anabólicos de la PTH en

su tratamiento y agentes que inhiben al RANK-RANKL como el denosumab, y la potencial utilidad de su combinación. (343-345). Se discute también datos de reciente aparición como alertas de seguridad a nivel cardiovascular con el ranelato de estroncio y publicaciones de la vida real que no encuentran mayor implicación clínica, lo cual se ha ratificado en nuestra experiencia personal con un gran número de pacientes tratados especialmente con osteoporosis y varios con osteoartritis. El campo está abierto y estamos ávidos de nuevos conocimientos. (346-352).

Igualmente, se exploran otras vías terapéuticas como el uso del odanacatib que inhibe la cathepsina y los anticuerpos antisclerostinas que prometen cosas interesantes en la gran avenida terapéutica para la enfermedad. (353-357). Adicionalmente, se exploran avenidas de terapias secuenciales que permitirían utilizar la combinación de elementos terapéuticos que actúen por diferentes vías y que probablemente mejoren la eficacia terapéutica, desconocemos el impacto en eventos adversos a largo plazo, por ejemplo a nivel cardiovascular o el riesgo de infecciones, pero esperamos grandes cosas en el interesante campo de agentes terapéuticos para las enfermedades metabólicas óseas. (358,359).

Sin embargo, debemos recordar que en esta enfermedad el adagio de que es mejor prevenir que curar es bastante cierto, y que nosotros literalmente caminamos sobre las reservas de calcio de nuestros huesos; el esqueleto humano no está conformado de medicamentos, está hecho de elementos minerales, particularmente calcio y vitamina D. Un estilo de vida adecuado que incluya nutrición completa y programa regular de ejercicio, exposición moderada al sol (ya que por temor a la inducción de carcinogénesis se ha generado una pandemia de deficiencia de vitamina D), aumenta la masa ósea; hay estudios recientes que revelan que 800 mg diarios de consumo de calcio y cuatro horas o más de caminata semanal aumentan la DMO en un 3-5%, lo cual reduciría la posibilidad de una fractura de cadera en un 10-17% (360-65).

La relación del calcio con la vitamina D y el status esquelético ha sido reconocido desde la antigüedad y la ingesta diaria de calcio en la alimentación se correlaciona de manera importante con los niveles de Vitamina D y jugaría un papel importante en el desarrollo de Osteoporosis y su principal complicación: las fracturas. (366,367). En nuestro país hay pocas publicaciones que evalúan la

prevalencia de hipovitaminosis D en poblaciones específicas como en mujeres postmenopáusicas y adultas con patologías asociadas. (368,369). Estudios recientes con investigadores de nuestro grupo de la Universidad evaluaron la relación de la ingesta de calcio en la dieta en una población adulta normal en Bogotá y los niveles séricos de Vitamina D en 97 pacientes, encontrando un bajo consumo de calcio en la población general, (promedio de 393,7 mg diarios) y fuerte asociación con hipovitaminosis D en el 87% de los pacientes con deficiencia en 24% e insuficiencia en el 62.9% de los casos lo cual genera una importante observación clínica con severas implicaciones epidemiológicas que justifican urgentes estrategias terapéuticas. (370,371).

Recientes editoriales cuestionan si hay una pandemia universal injustificada con el tema de la Vitamina D y su insuficiencia, sus mediciones y suplementación, (372), pero pensamos que los datos que hemos aprendido a nivel celular y molecular de esta sustancia, si es información muy valiosa que permite entender mejor la intrincada relación entre los estados carenciales de esta vitamina y la importancia de su evaluación en determinadas poblaciones y la utilidad de su suplementación cuando sea necesario.

Hay nuevas vías que se han descubierto en la homeostasis del hueso como el eje cerebro-hueso e intestino que podrían manipularse terapéuticamente (373-374) y los nuevos agentes terapéuticos para la enfermedad son muy eficaces y potentes y proveen el estímulo para mejorar la calidad del esqueleto, pero apenas se describen sus efectos benéficos como sus eventos adversos (375-382). Una de las expectativas grandes en el tratamiento de la enfermedad reside en la modulación de la osteoclastogénesis, proceso que se ha logrado de manera indirecta con la mayoría de los agentes antiresortivos y más recientemente con el denosumab, (383,384). Actualmente, ya se encuentran publicaciones que explican que este proceso se puede inhibir al trabajar en el complejo del receptor leucocitario, (LRC) que incluye al receptor humano asociado del osteoclasto (OSCAR), el cual al unirse con su ligando activa osteoclastos, células endoteliales y células mieloides. Si se utilizan matriquinas de péptidos sintéticos que alteran la configuración cristalina del receptor se inhiben secuencias de activación del osteoclasto. Importante hallazgo que podría tener futuras implicaciones terapéuticas. (385,386).

Se puede concluir afirmando que el papel del calcio como elemento mineral es muy importante para el tejido óseo, Nosotros caminamos literalmente sobre nuestras reservas del calcio y este en conjunto con la Vitamina D sirve para edificar el hueso de tal manera que, si bien es cierto que estos agentes se vienen cuestionando en algunos aspectos como seguridad cardiovascular entre otros, existen nuevos conceptos, especialmente para la Vitamina D que le dan nuevos aires posicionándola más como una hormona que como una vitamina y con acción pleiotrópica por la multiplicidad de receptores celulares en los diferentes tejidos (387-390), y que definitivamente tanto el calcio como la Vitamina D no son los elementos más potentes en el arsenal terapéutico contra la enfermedad, pero sus déficits son los más sencillos de identificar y los más fáciles de corregir.

Referencias

- Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999;2;s2-s8.
- Riggs BL, Melton L.J.III. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-85.
- Guzmán RA. Osteoporosis. In *Saludcoop EPS. Guías de manejo en la práctica médica II*. Salus Holos Bogotá. 2001;96-99.
- Watrous DA, Andrews BS. The metabolism and Immunology of bone. *Sem Arthritis Rheum* 1989;19:45-65.
- Guzmán RA. Osteoporosis tipo 1: Fisiopatología, aspectos inmunológicos, factores de crecimiento. *Rev Colomb Reumatol* 1994;1:85-89.
- Lane NE. *Clinical Update*. ACR. Sn Francisco 2001.
- National Institutes of Health. Osteoporosis. Prevention, Diagnosis, and therapy. Consensus development conference statement. March 27-29;2000.
- Notelovitz M. Osteoporosis: Screening, prevention, and management. *Fertil Steril* 1993;59:707-25.
- Melton LJ.III. Evidence base for the physicians, guide to prevention and treatment of osteoporosis. In *National OSTEOPOROSIS Foundation. Clinical Symposium for physicians*. 2000;3-6.
- Guzmán RA. Osteoporosis. Estado del arte. *Aventis; vol 1:2003:1-6*.
- Weaver CM, Heaney RP. Introduction. In *Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.1-6.
- Heaney RP. Bone As the calcium nutrient reserve. In *Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.7-12.
- Heaney RP. The calcium economy. In *Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.14-62.
- American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: the impact of fluoride on health. *J Am Diet Assoc* 2001;101:126-32.
- Rodhe CM, Deluca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. *J Nutr* 2003;133:777-83.
- Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res* 2001;16:1899-905.
- Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, et al. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1349-58.
- Silverberg SJ, Shane e, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
- Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1999;341:1301-02.
- Kassem M, Melton LJ, III, Riggs BL. in *Osteoporosis*. Marcus R. et al. Academia Press., Sn Diego 1996;691-702.
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350:2042-49.
- Van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.
- Raisz LG. Homocysteine and osteoporotic fractures. Culprit or bystander? *N Engl J Med* 2004;350:2089-90.
- Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin k intake are associated with hip fracture but no with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1201-8.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki Ch, et al. Vitamin k2 effectively prevents fractures and sustain lumbar bone mineral density in Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.
- Michaelson K, Lithell H, Vessby B, et al. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003;348:287-94.
- Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. *N Engl J Med* 2003;348:347-49.
- Heaney RP. Nutrition and risk for Osteoporosis. In *Marcus R, et al. in Osteoporosis*. Academic Press., Sn Diego 1996:483-505.
- Heaney RP. Calcium. in *Bilezikian JP, et al. in Principles of Bone Biology*. Academic Press., Sn Diego 1996;1007-18.
- Holick MF. Photobiology and noncalcemic actions of Vitamin D. in *Bilezikian JP, et al. in Principles of Bone Biology*. Academic Press., Sn Diego 1996;447-60.
- Awumey EM, Bukoski RD. Cellular functions and fluxes of calcium. In *Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.13-38.
- Lane NE. Metabolic bone disease. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:363-64.
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. The role of calcium and vitamin D in the management of Osteoporosis. *Bone* 2008;42:246-49.

34. Watts NB. Postmenopausal Osteoporosis: pathophysiology and treatment. ACR Review Course. Orlando 2003.
35. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE, et al. Calcium supplement and bone metabolism use in a US medicare health maintenance organization. *Osteoporosis Int* 2002;13:657-62.
36. Boonen S, Bischof-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006;78:257-70.
37. Thomas SD, Need AG, Tucker G, et al. Suppression of parathyroid hormone and bone resorption by calcium carbonate and calcium citrate in postmenopausal women. *Calcif Int Tissue* 2008;83:81-84.
38. Schett G. Bone formation and destruction in arthritis. ACR Basic Science Symposium. Syllabus. 68th annual scientific meeting. San Antonio, 2004.
39. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;338:828-29.
40. Willet WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2001;345:1819-24.
41. Guzmán RA. Osteoporosis: inmunología de la enfermedad. *Revista oficial de la Sociedad Peruana de Clímatario* 2003;4:17-22.
42. Doran PM, Turner RT, Riggs BL, et al. Estrogens and bone health. In Orwoll ES. In *Osteoporosis in Men*. Academic Press., Sn Diego 1999:275-99.
43. Reid IR. Menopause. In Favus MJ. In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999 55-57.
44. Mundy GR. Bone remodeling. In Favus MJ. In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999;30-38.
45. Manolagas SC, Jilka R. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;232:305-11.
46. Portale AA. Blood calcium, phosphorus and magnesium. In Favus MJ. In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999;115-18.
47. Prince RL, Glendenning P. The physiology and cell biology of calcium transport in relation to the development of osteoporosis. In Orwoll ES, Bliziotis M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003;247-64.
48. Looker AC. Dietary calcium: Recommendations and intake around the world. In Weaver CM, Heany RP. *Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.10-28.
49. Guzman RA. Nutrición y Tejido óseo: calcio elemental. En Iglesias A. *Historia de la vitamina D*. Ed. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla. 2008;425-40.
50. Heaney RP. Calcium, bone, and life. In Orwoll ES, Bliziotis M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003;265-92.
51. Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med* 1982;99:46-55.
52. Dusso As, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F8-28.
53. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
54. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, et al. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
55. Lee JM, Smith JR, Philipp PH, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr* 2007;46:42-44.
56. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RJ, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern united states and their neonates. *J Nutr* 2007;137:447-52.
57. Heaney RP. Protein intake and the calcium economy. *J Am Diet Assoc* 1993;93:1259-66.
58. Arnaud CD. Calcium homeostasis: regulatory elements and their integration. *Fed Proc* 1978;37:2557-60.
59. Guzmán RA. Nutrición y tejido óseo. Calcio elemental. *Rev CES Med* 2006;20:65-75.
60. Molina JF, Betancourt JP, Guzmán RA. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. In Molina J, et al. *Fundamentos de medicina reumatología*. Medellín, CIB, 7ª Ed. 2011.
61. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporosis fractures. *Int J Clin Pract* 2007;61:324-28.
62. Bonne Lye E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effects of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008;42:129-38.
63. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994;330:1776-81.
64. Kraut JA, Coburn JW. Bone, acid and osteoporosis. *N Engl J Med* 1994;330:1821-22.
65. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999;14:215-20.
66. Seeman E. Effect of tobacco and alcohol use on bone. In *Osteoporosis. Vol 1*. Edited by Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Academic Press 2001;770-91.
67. Francis RM. Calcium and vitamin D in Osteoporosis: Introduction to proceedings. *Calcif Tiss Int* 2002;70:69-70.
68. Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tiss Int* 2002;70:70-74.
69. Burckardt P. Calcium and vitamin D in Osteoporosis: supplementation or treatment. *Calcif Tiss Int* 2002;70:74-77.

70. Schuette SA, Knowles JB. Intestinal absorption of Ca(H₂PO₄)₂ and Ca citrate compared by two methods. *Am J Clin Nutr* 1988;47:884-88.
71. Levenson DI, Bockman RS. A review of calcium preparation. *Nutrition Rev* 1994;52:221-32.
72. Harvey JA, Zobitz MM, Pak Ch.YC. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988;3:253-58.
73. Broy SB. A Whole patient approach to managing osteoporosis. *J Muskuloskel Med* 1996;13:15-30.
74. Scopacasa F, Need AG, Horowitz M, et al. Effects of dose and timing of calcium supplements on bone resorption in early menopause women. *Horm Metab Res* 2002;34:44-47.
75. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:suppl;1689s-96s.
76. Holick MH. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
77. Vargo MM. Osteoporosis: Strategies for prevention and treatment. *J Muskuloskel Med* 1995;12:19-30.
78. Silverberg SJ, Lindsay R. Postmenopausal Osteoporosis. *Med Clin North Am* 1987;71:41-55.
79. Fleisch: Pathophysiology of osteoporosis. *Bone Miner* 1993;22:S3-6.
80. Consensus Conference. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
81. Guzmán RA. Calcio y osteoporosis: papel real. *Rev Colomb Reumatol* 1998;5:113-15.
82. Calcium Supplements. *Medical Letter, Inc.* 2000;42:29-31.
83. Riggs BL, O, Fallon WM, Muhs J, et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998;13:168-74.
84. Talbot JR, Guardo P, Seccia S, et al. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes alter oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporosis Int* 1999;10:137-42.
85. Guillemant J, Le HT, María A, et al. Acute effects of oral calcium load on parathyroid function and n bone resorption in young men. *Am J Nephrol* 2000;20:48-52.
86. Saha H, Pietila K, Mustonen J, et al. Acute effects of calcium carbonate and citrate on secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1991;11:465-69.
87. Harvey JA, Kenny P, Poindexter J, et al. Superior calcium absorption from calcium citrate than calcium carbonate using external forearm counting. *J Am Coll Nutr* 1990;9:583-87.
88. Reginster JY, Denis D, Bartsch V, et al. Acute biochemical variations induced by four different calcium salts an healthy male volunteers. *Osteoporosis Int* 1993;3:271-75.
89. Favus Mj, Pak C. Evidence for absorption of ionic calcium and soluble calcium complexes by the duodenum and cecum in the rat. *Am J Ther* 2001;8:425-31.
90. Heller HJ, Greer LG, Haynes S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1237-44.
91. Heller HJ, Stewart A, Haynes S, et al. Pharmacokinetics of calcium absorption from two commercial calcium supplements. *J Clin Pharmacol* 1999;39:1151-54.
92. Charles P. Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Inter Med* 1992;231:161-68.
93. Recker R. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:70-73.
94. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitors use, hip fractures and changes in bone mineral density in postmenopausal women: Results from the women's health initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
95. Forster M. Proton pump inhibitors and osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J* 2009;180:643-44.
96. Brent-Richards J, Goltzman D. Proton pump inhibitorsÑ balancing the benefits and potential fracture risk. *CMAJ* 2008;179:306-07.
97. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179;doi:10.1503/cmaj.071330.
98. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitors therapy and risk of hip fractures. *JAMA* 2006;296:2947-53.
99. Hunt JN, Johnson C. Relation between gastric secretion of acid and urinary excretion of calcium after oral supplements of calcium. *Dig Dis Sci* 1983;28:417-21.
100. Curham GC, Willet WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stone. *N Engl J Med* 1993;328:833-38.
101. Lemman Jr J. Composition of the diet and calcium kidney stone. *N Engl J Med* 1993;328:880-81.
102. Sakhaee K, Baker S, Zerwekh J, et al. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol* 1994;152:324-27.
103. Levine BS, Rodman JS, Wiernerman S, et al. Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implication for prevention of osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1994;60:592-96.
104. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention on recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.
105. Buchinsky DA. Recurrent hypercalciuric nephrolithiasis. Does diet help? *N Engl J Med* 2002;346:124-25.
106. Terris S. Calcium plus vitamin D and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:2285.
107. Lesser GT. Calcium plus vitamin D and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:2285-86.
108. Reid IR., Bolland M. Calcium Supplements and vascular diseases. *Climateric* 2008;11:280-86.

109. Sainz J, Van Tornout JM, Loro L, et al. Vitamin- D Receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal american girls of Mexicans descent. *N Engl J Med* 1997;337:77-82.
110. Riggs BL. Vitamin D. Receptor genotypes and bone density. *N Engl J Med* 1997;337:125-27.
111. Garabedian M. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:237-39.
112. Matkovic VN. Calcium intake and peak bone mass. *N Engl J Med* 1992;327:119-20.
113. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda Ch W, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-87.
114. Uitterlinden AG, Burguer H, Huang Q, et al. Relation of the alleles of the collagen type 1a 1 gene to bone density and the risk of osteoporosis fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1998;338:1016-21.
115. Prockop DJ. The genetical trail of osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:1061-62.
116. Matkovic VN. Fifth International Symposium ISO. NOF. Hawaii 2002.
117. Matkovic V. Osteoporosis as a pediatric disease: role of calcium and heredity. *J Rheumatol* 1992;19:suppl 33;54-59.
118. Bonjour JP., Rizzoli R. Peak bone mass acquisition. In Orwoll ES., Bliziotes M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003;61-82.
119. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83.
120. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993;328:460-64.
121. Reid I, Ames RW, Evans MC, et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-35.
122. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal Osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991;325:1189-95.
123. Homik J, Suárez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review). The Cochrane library, Issue 4, 2002. Oxford: update software.
124. Heaney RP. Calcium in systemic human health. In Weaver CM, Heaney RP. *Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.313-17.
125. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian bone club. *Osteoporosis Int* 2010;21:1657-80.
126. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-48.
127. Lips P, Bouillon R, van Schoor N, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol* 2009;doi:10.1111/j.0300-0664.2009.03701.x.
128. Bischoff Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a Metaanalysis of prospective cohort study and randomized controlled trial. *Am J Of Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
129. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002;23:552-59.
130. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, et al. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Therap* 1999;6:313-21.
131. Holick MF. In Favos MJ. In *Primer on the metabolic bone diseases* 1999;92-98.
132. Tang B, Eslick G, Nowson CA, et al. Use of calcium in combination with vitamin D supplements to prevent fracture and bone loss in peoples aged 50ys and older: a metaanalysis. *Lancet* 2007;360:657-66.
133. Sanders KM, Nowson CA, Kotowicks MK, et al. Calcium and bone health. Position Statement for the Australian and New Zealand bone and mineral society, Osteoporosis Australia and the endocrine society of Australia. *MJA* 2009;190:316-20.
134. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metanalysis of randomized controlled trials. *JCEM* 2007;92:1415-23.
135. Worensjo E, Pybesk L, Melhos H, et al. Dietary calcium intake and risk on fracture and osteoporosis: Prospeptive longitudinal cohort study. *BMJ* 2011;342:d1473.
136. Barron J. Killer Calcium? *Heart Health Dietary Suppl* 2010. Letter.
137. Reid IR. Vitamin D and its metabolites in the management of osteoporosis. In Marcus R, et al. in *Osteoporosis*. Academic Press., Sn Diego 1996:1169-90.
138. Christakos S. Vitamin D gene regulation. in Bilezikian JP, et al. in *Principles of Bone Biology*. Academic Press., Sn Diego 1996;435-46.
139. Reid IR. Clinical aspects of the use of vitamin D and its metabolites in Osteoporosis. In Orwoll ES, Bliziotes M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003;293-308.
140. Guzmán RA. Aspectos inmunológicos y hueso: inmunopatogenia, inmunogenética. *Rev Colomb Osteol Metab Miner* 2003;2:514-19.
141. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.

142. Ikeda K. Mode of action of alfacalcidol versus plain vitamin D on bone remodeling and bone quality. Abstract book IOF WORLD Congress on Osteoporosis 2002;lisbon.
143. Morgan SL. Calcium and vitamin D in Osteoporosis. In Osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am 2001;1:105-32.
144. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J Bone Miner Res 2000;15:1113-18.
145. Semba RD, Garret E, Johnson BA, et al. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. Am J Clin Nutr 2000;72:1529-34.
146. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109:87-92.
147. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. Osteoporosis Int 2002;13:187-94.
148. Janssen HCJP, Samson M, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. Am J Clin Nutr 2002;75:611-15.
149. Dhesi JK, Moniz C, Close JCT, et al. A rationale for vitamin D prescribing in a falls clinic population. Age Ageing 2002;31:267-71.
150. Bischof HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2003;18:343-51.
151. Gallagher JC. Physiological interventions to prevent bone loss, falls and non-vertebral fractures in elderly women. (STOP IT study). In abstract books IOF World congress on osteoporosis 2002.
152. Tinetti ME. Preventing falls in elderly person. et al. N Engl J Med 2003;348:42-49.
153. Guzmán RA. Osteoporosis: problema médico común. Acta Med Colomb 1994;19:381-83.
154. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3 years intervention study. J Bone Miner Res 2004;19:370-78.
155. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500mg daily. J Am Geriatr Soc 2004;52:230-36.
156. Pfeifer M, Minne WH. Effects of vitamin D on musculoskeletal health. J Bone Miner Res 2004;19;(suppl 1).WG4;s486.
157. Gallagher JC, Haynatzky G, Fowler S. Effects of estrogen, calcitriol or the combination of both on falls and non vertebral fractures in elderly women. J Bone Miner Res 2002;17;(suppl 1); abstract F381.
158. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. N Engl J Med 1998;338:777-83.
159. Utiger RD. The need for more vitamin D. N Engl J Med 1998;338:828-29.
160. Ringe JD, Faber H. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Exper Rheumatol 2000;suppl 21;18:s44-48.
161. Marcus R, Wong M, Heath H, et al. Antiresortive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study design and outcomes in large clinical trials with fractures as an endpoint. Endocrine Rev 2002;23:16-37.
162. Melton LJ.III., Riggs BL. Postmenopausal Osteoporosis. Treatment. NEJ 1992.
163. Ingelfinger JR. Diet and kidney stone. N Engl J Med 2002;346:75-76.
164. Prince RL. Diet and the prevention of osteoporotic fractures. N Engl J Med 1997;337:701-02.
165. Patschan D, Lodenkemper K, Butgereit F. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone 2001;29:498-505.
166. Dawson-Hughes B. Bone loss accompanying medical therapies. N Engl J Med 2001;345:989-91.
167. Sen D, Keen RW. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment. Lupus 2001;10:227-31.
168. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analysis of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocrine Rev 2002;23:560-69.
169. Shane E, Adesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. et al. N Engl J Med 2004;350:767-76.
170. Lindsay R. Bone loss after cardiac transplantation. N Engl J Med 2004;350:751-53.
171. Coombes RC, Hall E., Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-92.
172. Guzmán RA. Osteoporosis secundaria. Boletín de la Sociedad Peruana de Climaterio 2003. Agosto 3. 1-4.
173. Homik J, Suárez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced Osteoporosis. (Cochrane Review). In The Cochrane library, Issue 4,2002, Oxford: update software.
174. Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology 2002;41:1088-94.
175. Tyliard MW, Spears GF, Thomson J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med 1992;326:357-62.
176. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992;327:1637-42.
177. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. Osteoporosis Int 2002;13:257-64.

178. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effects of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 1997;337:670-76.
179. Bishop N. Rickets today. Children still need milk and sunshine. *N Engl J Med* 1999;341:602-05.
180. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999;341:563-68.
181. Arya V, Bhambri R, Godbole M, et al. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy asian indians. *Osteoporosis Int* 2004;15:56-61.
182. Orwoll ES. Treatment of osteoporosis in men. *Calcif Tiss Int* 2004;2:114-19.
183. Duque G, El Abdaimi K, Henderson JE, et al. Vitamin D Inhibit fas ligand-induced apoptosis in human osteoblast by regulating components of both the mitochondrial and fas-related pathways. *Bone* 2004;35:57-64.
184. Kondo T, Kitazawa R, Maeda S, et al. 1 alpha,25 dihydroxvitamin D3 rapidly regulate the mouse osteoprotegerin gene through dual pathways. *J Bone Miner Res* 2004;19:1411-19.
185. Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ, et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;1:3-6.
186. McClung MR, Geusen P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:330-40.
187. Reid IR, Brown J, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
188. Guzmán RA. Tratamiento de la osteoporosis diferente a estrógenos: calcio y osteoporosis. *Rev Colomb Menop* 1998;4:41-44.
189. Malbanam A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-07.
190. Rosen CJ. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonates therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003;349:423-26.
191. Whyte MP, Wenkest D, Clements KL, et al. Bisphosphonates-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
192. Marini JC. Do Bisphosphonates makes children's bone better or brittles. *N Engl J Med* 2003;349:423-26.
193. Frediani B, Allegri A, Bisogno S, et al. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis two years of continuous treatment. *Clin Drugs Invest* 1998;15:235-44.
194. Cauley JA, LaCroix AZ, Wu LL, et al. Serum 25-hydroxvitamin D concentration and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242-50.
195. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19:399-428.
196. Trivedi D, Doll R, Kwah K, et al. Effect of four monthly oral vitamin D supplementation on fracture and mortality in men and women living in the community. *BMJ* 2007;326:469-75.
197. Sanders KM, Stuart AI, Williamson AJ, et al. Annual high dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:815-22.
198. Holick MF, Don TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-86.
199. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:383-88.
200. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF 23 production in osteoblast. *J Clin Invest* 2006;116:3150-59.
201. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gen variations and osteoporosis: a participant level metaanalysis. *Ann Intern Med* 2006;155:255-64.
202. Johnson JM, Maher JW, De Maria EJ, et al. The long-term effects of gastric bypass on metabolism Vitamin D. *Ann Surg* 2006;243:701-04.
203. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to Type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-56.
204. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. TLR-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-73.
205. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the USA, 1993-2002. *BMC Cancer* 2006;6:264-71.
206. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concerns. *Cmaj* 2006;174:1287-90.
207. Mason JE, Mayne ST, Clinton SK, et al. Vitamin D and preventions of cancer. Ready porprime time. *N Engl J Med* 2011;364:1492-500.
208. Wolpowitz D, Gilcherst BA. The vitamin D question: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:301-17.
209. Wactawski-Wende J, Kutchen JC, Anderson JL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
210. Finkelstein JS. Calcium plus vitamin D for postmenopausal women. *Bone appetit*. *N Engl J Med* 2006;354:750-52.
211. Villar J, Abdel-Almentis L, Merilde M, et al. WHO randomised trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:639-49.
212. Aventell A, Cook JA, Maclerman GG, et al. Vitamin D supplement to prevent infections: a substudy of a randomized controlled trial in older people. *Age Ageing* 2007;35:574-77.
213. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-70.

214. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;5:234-39.
215. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39-48.
216. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
217. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple Sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-38.
218. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
219. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
220. Prockop DJ. Mutation in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 1992;326:540-46.
221. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Predictor of bone density from vitamin D receptors alleles. *Nature* 1994;367:284-87.
222. Hamrick MW. Leptin, Bone mass, and the thrifty phenotype. *J Bone Miner Res* 2004;19:1607-12.
223. Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in ldl-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002;346:1513-21.
224. Krane SM. Genetic control of bone remodeling. Insight from a rare disease. *N Engl J Med* 2002;347:210-12.
225. Patel ML, Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5. *N Engl J Med* 2002;346:1572-73.
226. Klein RF, Allard J, Avnur Z, et al. Regulation of bone mass in mice by the lipoxigenase gene *Alox 15*. *Science* 2004;303:229-32.
227. Serbian CN. Clues for new therapeutics in osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:1902-03.
228. Guzmán RA. Osteoporosis: inmunología de la enfermedad, aspectos celulares, moleculares y genéticos. *Rev Colomb Menop* 2003;9:317-28.
229. Guzmán RA. Osteoporosis: impacto de una antiquísima enfermedad. (Edit). *Rev Colomb Reumatol* 2000;7:177-80.
230. Johnston CCJ, Cummings SR, Dawson-Hughes B, et al. *Physicians' guide to prevention and treatment of osteoporosis*. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, 1998:1-30.
231. Goussouss RY, Song L, Dallal G, et al. The effect of calcium intake on the vitamin D requirement. *J Bone Miner Res* 2004;suppl1;19:s202:SA579.
232. Kalwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997;337:523-28.
233. Prentice A. Calcium supplementation during breast-feeding. *N Engl J Med* 1997;337:558-59.
234. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentration in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:343-47.
235. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999;340:101-7.
236. Pence BC. Role of calcium in colon cancer prevention: experimental and clinical studies. *Mutat Res* 1993;290:87-95.
237. Guzmán RA. Distrofia simpática refleja. Importancia de su reconocimiento. *Rev Colomb Reumatol* 1998;5:27-39.
238. Guzmán RA. Síndrome doloroso complejo regional. Distrofia simpática Refleja. *Rev Colomb reumatol* 2000;7:164-69.
239. Atkins RM. Complex regional pain syndrome. *J Bone Miner Res* 2004;3:37-43.
240. Pipkin FB, Phil D. Risk factor for preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:925-26.
241. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factor associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1003-10.
242. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, issue 3, 2002, Oxford. Update software.
243. Esplin MS, Fausset MD, Fraser AI, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:867-72.
244. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular event in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-66.
245. Bolland MJ, Avenell A, Baron J, et al. Effect of calcium supplementation on risk of myocardial and cardiovascular events: A meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691 doi:10.1136/bmj.c3691.
246. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
247. Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphates binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438-41.
248. Fenton A, Panay N. Calcium supplementation: is there a cardiovascular risk? *Climacteric* 2011;14:1-2.
249. Grove M, Cook D. Calcium and heart attacks. Doesn't apply to most calcium restrictions. (comments). *BMJ* 2010;341:c5003.
250. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5 year RCT and a 4.5 year follow up. *JBMR* 2010. July 7. (Epub ahead of print).
251. Wang L, Mason JE, Sing Y, et al. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation on prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
252. Bockman MA. *Lecture on Calcium Supplementation*. ACR 2011;Chicago.

253. Referencias adicionales y corregidas, con el texto en la mano, la anterior correspondía a la referencia 252, continuamos ahora
254. Ciapponi A., Cormick G., Belizan J. Los suplementos de calcio. Aumentan el riesgo cardiovascular?. *Evid Act Pract Ambul* 2015;18:87-88
255. Cormick G., et al. Calcium supplementation for prevention of primary Hypertension. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;6:cd10037
256. Suplementos de Calcio, Osteoporosis y riesgo cardiovascular. INFAC 2015. <http://www.osadiketza.net>
257. Lewis JR., et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: A collaborative Meta-analysis of randomized controlled trials. *JBMR* 2015;30:165-75.
258. Montero Saenz A., Formiga F., Pujol FR. Los suplementos de calcio y el posible aumento del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Ger Gerontol* 2013;48:doi 10.1016/j.regg.2012.11.008.
259. Yeserska I, Hernandez Hernandez JL, Olmos Martinez JM, et al. Dyslipidemia and bone metabolism. A Common bond of the osteoporosis and atherosclerosis?. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:41-50.
260. Levie CJ, Lee JH, Milani RV, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. Will it live up to its hype?. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1547-56.
261. Reid IR, Ames R, Mason B, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men. A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:131-39.
262. McGreevy C, Williams D. Nes insight about vitamin D and cardiovascular diseases. A narrative review. *Ann Intern Med* 2011;155:820-26.
263. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risk of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-years RCT and a 4.5 years follow-up. *JBMR* 2011;26:35-41.
264. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplementation and cardiovascular risk. *JBMR* 2011;26:899
265. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporosis Int* 2011;22:1649-58.
266. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone and calcium and risk of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1119-27.
267. Crandall CJ, Cauley JA. ACP Journal club. Calcium plus vitamin D was associated with increased cardiovascular risk in women not taking personal calcium Supplements. *Ann Intern Med* 2011;155:JC2-3 Medline.
268. Manson JE, Allison MA, Carr JJ, et al. Calcium/Vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the women's health initiative. *Menopause* 2010;17:683-91.
269. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. A review of the current evidence. *Am J Hypertens* 2011;24:253-62.
270. Chen JS, Hogan C, Lyubomirsky G, et al. Women with cardiovascular disease have increased risk of osteoporotic fracture. *Calcit Tissue Int* 2011;88:9-15.
271. Hsia J, Heiss G, Ren H et al. Calcium/Vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.
272. Bolland M, Grey AS, Reid I. Calcium and cardiovascular risk. *Aust Presc* 2013;36:5-8.
273. Li K, Kaaks R, Linseisen J, et al. Association of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Heart* 2012;98:920e925.
274. Michaelsson K, Melhus H, Warensjo E, et al. Long term calcium intake and rates of all causes and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:f228.
275. Xiao O, Murphy RA, Hosuton DK, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: NIH-AARP and health study. *JAMA Intern Med* February 14 2013. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.3283.
276. Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med* 1993;328:503-05.
277. WHI. Risk and benefit of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
278. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. randomized controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol for preventions on fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-6.
279. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people. A randomized, placebo, controlled trial. (RECORD study). *Lancet* 2005;365:1621-28.
280. Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
281. Dawson-Hughes B. *N Engl J Med* 2006;354.
282. Willet W, Walz JB, Dawson-Hughes B, et al. Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
283. Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989;110:267-74.
284. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: Systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580.
285. Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4183.
286. Reid I, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146-55.

287. Arabi A., Baddoura R., El-Rassi R., et al. PTH level but not 25(OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. *Osteoporosis Int* 2012;23:971-80.
288. Bischoff-Ferrari HA., Kiel DP., Dawson-Hughes B., et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among US adults. *JBMR* 2009;24:935-42.
289. Avenell A., Gillespie WJ., Gillespie LD., et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal Osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2.
290. Baily RL., Dodd KW., Goldman JA., et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr* 2010;140:817-22.
291. Lips P., van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:585-91.
292. Holick MF., Binkley NC., Bischoff-Ferrari HA., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical practice guidelines. *JCEM* 2011;96:1911-30.
293. Chung M., Lee J., Terasawa T., et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the UD preventive service task force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-38.
294. Jorde R., Sneve M., Torjesen PSA., et al. No significant effect on bone mineral density by high doses of vitamin D3 given to overweight subjects for one year. *Nutr J* 2010;9:1.
295. Verschueren SMP., Bogaerts A., Delecluse C., et al. The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6 month randomized, controlled trial. *JBMR* 2011;26:42-49.
296. Grimnes G., Joakimsen R., Figenschau Y., et al. The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. A randomized controlled 1-year trial. *Osteoporosis Int* 2012;23:201-11.
297. Nieves J., Coaman F., Grubert E., et al. Skeletal effects of vitamin D supplementation in postmenopausal black women. *Calcif Tissue Int* 2012;91:316-24.
298. Sanders KM., Stuart AL., Williamson EJ., et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
299. Maxmen A. The vitamin D-Lemma. *Nature* 2011;475:23-25.
300. Bischoff Ferrari HA., Willet WC., Orav EJ., et al. A pooled analysis of vitamin D doses requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-49.
301. Murad MH., Elamin KB., Abu Elnour NO., et al. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *JCEM* 2011;96:2997-3006.
302. Rosen CJ. Vitamin D supplementation: bones of contention. *Lancet* 2014;383:108-110.
303. Leslie W., Morin SN., Lix L. Rate of bone density changes does not enhance fracture prediction in routine clinical practice. *JCEM* 2012;97:1211-18.
304. Committee to review dietary reference intake for vitamin D and calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
305. Busse B., Bale HA., Zimmermann EA., et al. Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone increasing the risk of fracture. *Sci Transl Med* 2013;5:193ra88.
306. Bischoff-Ferrari HA., Giovannuci E., Willet WC., et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
307. Dawson-Hughes B., Heaney R., Holick MF., et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005;16:713-16.
308. Solomon CG., Dluhy RG. Rethinking postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:579-81.
309. Grodstein F., Clarkson TB., Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:645-51.
310. Grady D., Herrington DM., Bitnner V., et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. 8HERS II. *JAMA* 2002;288:49-57.
311. Herrington DM., Reboussim DM., Brosnihah B., et al. Effects of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-23.
312. Hays J., Ockene JK., Brunner RL., et al. Effects of estrogen plus progestin on health related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-54.
313. Grady D. Postmenopausal hormones: Therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 2003;348:1835-37.
314. Shuzu M., Sebastian S., Takayama K., et al. Estrogen excess associated with novel gain of function mutation affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003;348:1855-65.
315. Manson JE., Asia J., Johnson KC., et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary diseases. *N Engl J Med* 2003;349:522-34.
316. Herrington DM., Howard ID. From presumed benefit to potential harm. Hormones therapies and heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:519-20.
317. Bailer J. Hormone Therapy replacement and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2003;349:521-23.
318. Riggs BL., Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanism of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618-29.
319. Barham M. Selective estrogen receptor modulators. *N Engl J Med* 2003;348:2259-61. (letter).
320. Shea B., Wells G., Cranney A., et al. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002;23:552-59.

321. Cranney A, Simon LS, Tugwell P, et al. Postmenopausal Osteoporosis. Evidence-based Rheumatology. *BMJ* 2004;8-10.
322. Guzmán RA. Agentes anabólicos óseos: utilidad terapéutica. *Rev Colomb Reumatol* 2001;8:449-58.
323. Neer RM, Arnaud C, Zancheta JR, et al. Effect of parathyroid hormone,(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
324. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. et al. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
325. El-Hajj Fulehian G. Strontium ranelate. A novel therapy for Osteoporosis or a permutation of the same? *N Engl J Med* 2004;350:504-06.
326. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. et al. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.
327. Filkestein JS, Hayes A, MSN, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.
328. Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate. A combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003;349:1277-79.
329. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. et al. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
330. Stewler GJ. Decimal point. Osteoporosis therapy at the 10-year mark *N Engl J Med* 2004;350:1172-74.
331. Pors Nielsen S.- The biological role of strontium. *Bone* 2004;35:583-88.
332. Recker R, Ensrud K, Diem S, et al. Normal bone histomorphometry and 3D microarchitecture after 10 years alendronate treatment of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;suppl 1;19:s45:1173.
333. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. A 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: The FIT long term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004;suppl 1;s45:1174.
334. Boonen S, McClung MR, Eastell R, et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptives in the old old old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1832-39.
335. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;Oct 14.1-15.
336. Guzmán RA. Bifosfonatos en osteoporosis. *ActoNews* 2004;1:(abril)1-4.
337. Reszka AA, Rodan GA. The mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. In Orwoll ES., Blizotes M. in Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management. In Humana Press. Totowa 2003.447-58.
338. Cadwell CR, Abnett CC, Centorelli M, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010;304:657-63.
339. Black DM, Kelly M, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362: 1761-71.
340. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2010;362:1825-27.
341. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in osteoporotic women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304-6.
342. Pallais JC, Kifor O, Chen YB, et al. Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 2004;351:362-69.
343. Stewart AF. Translational implication of the parathyroid calcium receptor. *N Engl J Med* 2004;351:324-26.
344. Tsai JN., Uihlein AV., Lee H., et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: The DATA study, randomized trial. *Lancet* 2013;382:50-56
345. Eastell R., Walsh JS. Is it time to combine Osteoporosis therapies?. *Lancet* 2013;382:5-7.
346. Leder BZ., Tsai JN., Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis(The DATA Extension study): a randomized controlled trial. *JCEM Online* February 11 , 2014.
347. Reginster JY. Cardiac concerns associated with Strontium ranelate. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1209-13.
348. European Medicines agency Good pharmacovigilance practices. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp 000345](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?000345). 20 march 2014.
349. Reginster JY., Badurski J., Bellamy N. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:179-86.
350. Abrahamsen B., Grove EL., Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk-factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporosis Int* 2014;25:757-62.
351. Svanstrom H., Pasternak B., Hviid A. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1037-43.
352. Donneau AF., Reginster JY. Cardiovascular safety of strontium ranelate: real-life assessment in clinical practice. *Osteoporosis Int* 2014;25:397-98.
353. Guzman RA., Rodriguez W., Cordoba J., et al. Experiencia con Ranelato de Stroncio en Osteoporosis y Osteoartritis y eventos adversos cardiovasculares. 2016. (Personal communication, in Press).
354. Honig S. Osteoporosis: New Treatments and updates. *Bull NYU Joint Dis* 2011;69:253-56.

355. McClung MR. Denosumab. In Rosen CJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th Ed, ASBMR. Wiley-Blackwell, Iowa, 2013: 420-427.
356. Rizzoli R. Strontium Ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. In Rosen CJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th Ed, ASBMR. Wiley-Blackwell, Iowa, 2013: 437-443.
357. Wah Ng K., Martin TJ. Future Therapies of Osteoporosis. In Rosen CJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th Ed, ASBMR. Wiley-Blackwell, Iowa, 2013: 461-467.
358. McClung MR., Grauer A., Boonen S., et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-20.
359. Cosman F., Crittenden DB., Adachi JD., et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.
360. Rosen CJ., Ingelfinger JR. Building better bones with biologics. A new approach to osteoporosis?. *N Engl J Med* 2016;375:1583-84.
361. Going S, Lohman T, Houtkooper L, et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporosis Int* 2003;14:637-43.
362. Bouillon R, Norman AW, Lis P. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:1980-81.
363. Holick MD. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:1982.
364. Vieth R, Bischoff-Ferrari HA, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.
365. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
366. Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM, et al. Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in.
367. Sohl E., Heymans MK., de Jong RT., et al. Prediction of Vitamin D deficiency by simple patients characteristics. *Am J Nutr* 2014;99:1089-96.
368. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135:825-37.
369. Gonzales D., Zuñiga C., Kattah W., et al. Insuficiencia de Vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y Osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-09. *Rev Colomb Reumatol* 2010;17:212-18.
370. Molina JF., et al. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres postmenopáusicas. *Acta Med Colomb* 2011;36:18-23.
371. Guzman RA., Piñeros LG., Teheran A., et al. Prevalencia de hipovitaminosis D y su relación con el consumo de calcio en población adulta de Bogotá en el 2015. *DiCaVitD. CINVEST* Noviembre 2015.
372. Guzman RA., Piñeros LG., Teheran A., et al. Hypovitaminosis D and calcium intake of adult population in Bogotá. (*DiCaVitD.*) *Ann Rheum Dis* 2016;in Press. EULAR 16-3330.
373. Manson JE., Brannon PM., Rosen CJ., et al. Vitamin D Deficiency. Is there really a pandemic?. *N Engl J Med* 2016;375:1817-20.
374. Haney EM, Warden SJ. Skeletal effects of serotonin transporter inhibition: evidence from clinical studies. *J Musculoskelet Neural Interact* 2008;8:133-45.
375. Rosen CJ. Serotonin rising. The bone, brain, bowel connection. *N Engl J Med* 2009;360:957-59.
376. Honing S. Osteoporosis: New treatment and updates. *Bull NYU Joint Dis* 2011;69:253-56.
377. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Three-year continued therapy and resolution of effect. *JBMR* 2011;26:242-51.
378. Bauer DC. Discontinuation of odanacatib and other osteoporosis treatments: Here today and gone tomorrow. *JBMR* 2011;26:239-41.
379. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
380. Rizzoli R. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM* 2011;104:281-300.
381. Adler RA, Gill RS. Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women. *Clin Interv Aging* 2011;6:119-24.
382. DUFADatl.com 2012. February.
383. Modern Medicine 2012;February.
384. Vasquez-Awad D., Guzman RA. Denosumab. En *Osteoporosis: Enfoque Clínico y tratamiento*. 2a Ed, Kimpres Ltda, Bogotá. 2012; 651-60.
385. Cummings SR., San Martin J., McClung MR., et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
386. Pullen LC. Study Target Osteoclast receptor to inhibit osteoclastogenesis. *Rheumatologist* 2016;Feb 15.
387. Haywood J., Qi J., Chen CC., et al. Structural basis of collagen recognition by human osteoclast-associated receptor and design of osteoclastogenesis inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 Jan 7.pii:2011522572.
388. Lips P, Hosking D, Lipuner K, et al. The relevance of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
389. Abrahamsen B, Sahoti O. Do calcium plus vitamin D Supplements increase cardiovascular risk?. *BMJ* 2011;342:d2080.
390. Vasquez-Awad D., Guzman RA., Rueda C., et al. Consenso Colombiano de Vitamina D en Osteoporosis. Menopause meeting Prague. In Press 2016.

Síndrome Miller Fisher: un reporte de caso y diagnósticos diferenciales

Jose Antonio Páez Tovar¹; Miguel Ángel Ruiz Barrera²; Mateo Alejandro Rodríguez Delgado²; Laura Melissa Arango Patiño³; María Claudia Barrera Céspedes⁴

- ¹ Médico Internista Fundación Universitaria San Martín, Epidemiología en Universidad del Área Andina, Residente de medicina crítica y terapia intensiva en FUCS - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
- ² Estudiantes semillero de neurología y neurociencias, Facultad de medicina, Fundación Universitaria Juan N, Corpas.
- ³ Médico Rural Hospital, San Antonio Cundinamarca.
- ⁴ Médico rural en Investigación. SSO. Fundación Universitaria Juan N. Corpas

Correspondencia: Miguel Ángel Ruiz Barrera, miguel-ruiz@juanncorpas.edu.co

Como citar: Páez J, Ruiz MA, Rodríguez MA, Arango LM, Barrera MC. Síndrome Miller Fisher: un reporte de caso y diagnósticos diferenciales. *Cuarzo* 2016; 22 (2): 113-121.

Recibido: 27 de octubre de 2016.
Aceptado: 18 de noviembre de 2016.
Publicado: 30 de diciembre de 2016.

Licencia creative commons



Resumen

Las polineuropatías de origen inmunológico como el Síndrome de Guillain-Barré (SGB) y su variante, el Síndrome Miller-Fisher (SMF), tienen una incidencia de 0.6 a 2.4 casos por cada 100.000 habitantes al año, mayor frecuencia en hombres y con tendencia incrementarse en Colombia por infección con el virus del Zika. A continuación, se presenta un caso clínico de un paciente de 66 años que es llevado por su familiar al servicio de urgencias por presentar un cuadro clínico consistente en disartria, adiadococinesia, debilidad y parestesia en miembros inferiores, no tolera la bipedestación, y asocia antecedente de cuadro gripal. Se decide hospitalizar, con diagnósticos probables de un Síndrome cerebeloso, Hemiplejía alterna o Evento Cerebro vascular cerebeloso isquémico en curso. Ingresa a UCI al empeorar neurológicamente y entrar en falla respiratoria; asocia hipertensión arterial, síndrome taquibradi, hiperglicemia, alteración de oxigenación y ventilación; se reciben pruebas diagnósticas que permiten descartar neuroinfección o enfermedad neurodegenerativa, se controlaron patologías asociadas en paralelo a la recuperación de su estado neurológico inicial, y en el día 19 se traslada nuevamente a hospitalización en pisos de medicina interna con traqueostomía y gastrostomía percutánea. Estando en pisos, se toma Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cuyos resultados y la evolución neurológica del paciente llevan a solicitar electromiografía de miembros superiores con hallazgos normales por lo que se decide realizar el manejo diagnóstico para enfermedades de origen inmunológico. Se solicita perfil inmunológico obteniéndose resultados positivos para ANAS y para Anticuerpos anticélulas parietales. Ante estos hallazgos y dada la respuesta favorable del paciente al manejo con corticoide, se considera, como diagnóstico posible, una enfermedad neuropática inflamatoria aguda de origen inmunológico del tipo SMF o Miastenia Gravis. Se inicia manejo con inmunoglobulina intravenosa a lo cual el paciente responde con evolución adecuada. Con reporte negativo

para anticuerpos anti receptor de acetilcolina, se descarta Miastenia gravis y ante la condición estable y evolución neurológica favorable del paciente se da salida para hospitalización domiciliaria con diagnóstico de neuropatía inflamatoria aguda del tipo SMF. Conclusión: el diagnóstico de las polineuropatía resulta confuso y exige médico tratante el conocer los diagnósticos diferenciales asociados a sintomatología clínica de polineuropatía aguda, para hacer el abordaje diagnóstico y terapéutico correcto del paciente y favorecer su evolución con desenlaces favorables.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Miller-Fisher, Polineuropatía, Síndrome de Guillain-Barré, Enfermedad desmielinizante autoinmune.

Abstract

Miller fisher syndrome: a case report and differential diagnoses

Polyneuropathies of immunological origin such as Guillain-Barré syndrome (GBS) and its variant Miller-Fisher syndrome (SMF) have an incidence of 0.6 to 2.4 cases per 100,000 inhabitants per year, more frequent in men and with a tendency increased in Colombia by infection with the Zika virus. Here is a clinical case of a 66-year-old patient who is taken by his relative to the emergency department for presenting a clinical course consisting of dysarthria, diadochokinesias, weakness and paresthesia in lower limbs, does not tolerate standing, and associates antecedent of influenza. It is decided to hospitalize, with probable diagnoses of a Cerebellar Syndrome, Hemiplegia alternating or Cerebral Cerebrovascular Event in progress. It enters the UCI when it worsens neurologically and enters respiratory failure; associates hypertension, taquibradi syndrome, hyperglycemia, alteration of oxygenation and ventilation; diagnostic tests are available to rule out neuroinfection or neurodegenerative disease, associated pathologies were monitored in parallel to the recovery of their initial neurological state, and on day 19, they were again transferred to hospital inpatient rooms with tracheostomy and percutaneous gastrostomy. Being on floors, Magnetic Nuclear Resonance (MRI) is used whose results and the neurological evolution of the patient lead to electromyography of upper limbs with normal findings, so it is decided to carry out the diagnostic management for diseases of immunological origin. An immunological profile is requested, obtaining positive results for ANAS and Parietal anti-cell antibodies. Given these findings and given the patient's favorable response to corticosteroid management, an acute inflammatory neuropathic disease of immunologic origin of the SMF type or Myasthenia Gravis type. Management with intravenous immunoglobulin is initiated and the patient responds with adequate evolution. With a negative report for anti-acetylcholine receptor antibodies, myasthenia gravis is ruled out and, in view of the stable condition and favorable neurological outcome of the patient, the patient is given a home hospitalization with a diagnosis of acute inflammatory neuropathy of the SMF type. Conclusion: the diagnosis of polyneuropathy is confusing and requires a doctor to know the differential diagnoses associated with clinical symptoms of acute polyneuropathy, to make the correct diagnosis and therapeutic treatment of the patient and to favor their evolution with favorable outcomes.

KEYWORDS: Miller Fisher Syndrome, Polyneuropathies, Guillain-Barre Syndrome, Autoimmune Demyelinating Disease.

Introducción

El síndrome de Miller Fisher (SMF) o Síndrome de Fisher es una de las muchas variantes que existen del Síndrome de Guillain – Barré (SGB), una poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda de naturaleza autoinmune que constituye la primera causa de parálisis generalizada aguda o subaguda cuya incidencia global es de 0.6 a 2.4

casos por cada 100.000 habitantes al año siendo 1.5 veces más frecuente en hombres que en mujeres y en Colombia viene observándose un incremento en su incidencia en muchos casos precedidas por infección con el virus del Zika (1-3). Aunque los síntomas del síndrome son conocidos, estos son parestesias y debilidad distal de miembros inferiores que progresa a debilidad ascendente que puede llegar a comprometer miembros superiores, tronco,

musculatura facial y orofaringe; la existencia de diversas formas y variantes pueden dificultar su reconocimiento. La variante del SMF fue reconocida por primera vez en 1932 por James Collier pero hasta 1956 fue reconocido como variante del SGB cuando Charles Miller Fisher describió tres casos caracterizados por el desarrollo rápido de la triada clínica típica de: 1) Oftalmoplejía en la que se presenta debilidad de los músculos alrededor o dentro del ojo, 2) ataxia caracterizada por presencia de movimientos anormales, adiadococinecia, mal equilibrio, andar torpe; y 3) arreflexia especialmente con pérdida de reflejos tendinosos profundos evidenciado en el examen físico. Se estima que cerca de 15 a 25% de los casos de SGB en países occidentales y del 1 al 7% en orientales corresponden a la variante MF (4). En Colombia dicha prevalencia correspondió a un 12% en un estudio de una serie de casos con SGB llevado a cabo en Unidades de Cuidados Intensivos en el año 2016 (5). Pese a que el MF es una variante poco frecuente del SGB, algunos pacientes evolucionan al SGB clásico y en general los síntomas remiten a iniciar el manejo con inmunoglobulina siendo su curso benigno (6). A continuación, se discute el caso de un paciente con un diagnóstico clínico posible de SMF un caso de posible diagnóstico de MF y la aproximación resumida a los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta. Para este reporte se obtuvo el consentimiento informado del paciente.

Información del paciente

Paciente masculino de 66 años de edad, residente en Bogotá, ocupación vendedor y conferencista quien consulta, en compañía de familiar, por cuadro clínico de 2 horas de evolución consistente en disartria, adiadococinecia, disminución de la fuerza en miembros inferiores, no tolera la bipedestación, asocia disfagia desde hace 2 días, cefalea pulsátil frontal de intensidad 7/10, no irradiado, no náuseas, no vómito, afebril; parestesia en miembros superiores desde el día anterior y cuadro sintomático de astenia, adinamia, rinorrea hialina, congestión nasal y tos con expectoración verdosa hace 15 días.

Al indagar sobre sus antecedentes, refiere patológicos hipertrofia prostática benigna e hipertensión arterial, trombosis venosa profunda en miembro inferior derecho hace 6 años, anticoagulado por 3 meses; quirúrgicos: prostatectomía hace 2 años, circuncisión a los 19 años; farmacológicos, losartán 50mg/día, hidroclorotiazida 25mg/día, lovastatina 20mg/día, Ácido, acetil salicílico 100 mg/día; familiares: madre con hipertensión arterial;

inmunológicos: esquema de vacunación completo para la edad; toxicológicos: fumador 1 paquete diario por 20 años hasta 20 años; infecciosos: eruptivas de la infancia; alérgicos, transfusionales y traumáticos: negativos.

Hallazgos clínicos

En el examen físico de ingreso los signos vitales evidenciaban hipertensión arterial (150/90 mmhg), FC:83, FR: 20, SaO₂ 95 al ambiente, Glasgow 15/15. Se encuentra orientado en sus tres esferas, normocéfalo, pupilas isocóricas normo reactivas, escleras anictéricas, otoscopia bilateral normal, no adenopatía, no adenomegalia, tórax simétrico, expansible, sin soplos ni agregados; abdomen blando, depresible, no doloroso a palpación, sin signos de irritación peritoneal, extremidades simétricas, eutróficas, no edemas, pulsos periféricos simétricos presentes. Como hallazgos positivos al examen neurológico se evidencia disimetría, disartria, bradilalia, adiadococinecia, leve déficit de fuerza muscular en las 4 extremidades; resto del examen físico sin alteraciones.

Evaluación diagnóstica e intervención terapéutica

Con el cuadro clínico descrito y los hallazgos al examen físico y neurológico, se decide hospitalizar por el servicio de Medicina Interna con diagnósticos interrogados de Síndrome cerebeloso, Hemiplejia alterna, Evento Cerebro vascular cerebeloso isquémico en curso. Se evalúa escala de NIHSS para posible trombólisis, dado que el puntaje obtenido fue de 5 se decide que el paciente no se beneficia de esta. Se deja manejo con cánula nasal para saturación de oxígeno mayor a 94, protección con ranitidina, enoxaparina, medicamentos para patologías de base, control por hoja neurológica, manejo por fisioterapia, fonoaudiología y terapia ocupacional. Los resultados al ingreso de gases arteriales evidenciaban trastorno de oxigenación y evaluación correspondientes a alcalosis respiratoria compensada; cuadro hemático con leucocitosis y neutrofilia, línea roja y plaquetas normales; perfil lipídico que evidencia dislipidemia mixta; ionograma, tiempos de coagulación, glicemia normal; Tomografía Axial Computarizada (TAC) simple de cráneo que no evidencia zonas de hemorragia o isquemia; electrocardiograma que evidencia bloqueo de rama derecha sin infra ni supradesniveles; ecocardiograma que evidencia función sistólica conservada, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo tipo I. Se espera remisión para doppler de vasos de cuello y Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

En su segundo día de hospitalización, el paciente refiere dificultad para el habla, al examen físico neurológico se encuentra estrabismo convergente, ptosis palpebral derecha, hiporreflexia en las cuatro extremidades. Debido a la alteración de la deglución, fonología recomienda dieta semiblanda y advierte de riesgo de broncoaspiración. Al tercer día de hospitalización, el paciente es llevado para la toma de la tomografía axial computarizada y durante el examen asocia mal estado general, deterioro neurológico, Glasgow 9/15, síndrome de dificultad respiratoria, por lo que se envía a sala de reanimación donde se da soporte vasoactivo, ventilatorio, se realiza secuencia de intubación rápida y se decide traslado a Unidad de Cuidados intensivos. Se obtiene una PCR de 30 mg/L por lo que se considera posible diagnóstico de neuroinfección y/o enfermedad neurodegenerativa. Ingres a UCI con signos vitales correspondientes a hipotensión, gases arteriales que evidencian acidosis respiratoria, cuadro hemático que evidencia leucocitosis de 37.130 con neutrofilia del 88%, línea roja y plaquetas normales. Se conecta a ventilación mecánica invasiva, se indica nutrición enteral por sonda orogástrica, y se inicia terapia antimicrobiana, antifúngica, antiviral con Vancomicina, Fluconazol y Aciclovir. Se solicita, radiografía de tórax, punción lumbar, hemocultivos, urocultivos; cultivo, coloración de gram, de ziehl neelsen (ZN), tinta china y ADA de líquido cefalorraquídeo; ELISA VIH serología.

Entre el segundo y tercer día de estancia en UCI, registra periodos de taquicardia sinusal a bradicardia sinusal, al examen físico se encuentra exoftalmos, inyección conjuntival bilateral, pleórico, con ingurgitación yugular $\frac{3}{4}$, hipoventilación de los campos pulmonares de predominio derecho, no hay deterioro al examen neurológico, se encuentran pupilas isocóricas reactivas y movilidad de extremidades al estímulo. Se recibe reporte de Troponina inicial normal posteriormente positiva de 0,016, dado el alza de las troponinas se solicita ecocardiograma, el cuál es normal; cuadro hemático con leucocitosis de 20700 con neutrofilia de 94%, línea roja y plaquetas normales, glicemias normales, BUN, creatinina, ionograma normal, tiempo de coagulación normales; gases arteriales que evidencian persiste trastorno de la oxigenación y la ventilación; gasto urinario normal, radiografía de tórax que evidencia cambios de bronquitis crónica, estudio citológico de líquido cefalorraquídeo normal sin celularidad aumentada, por lo que se descarta neuroinfección. Se recibe reporte de EKG que evidencia bloqueo de rama

derecha. Se inicia reducción de sedoanalgesia para lograr el despertar y programar la extubación del paciente, se suspende manejo antimicrobiano y se deja con ceftriaxona 1g c/12h a espera de resultado de los cultivos; se inicia antibiótico oftálmico, se inicia reducción de sedoanalgesia; se considera cursa en paralelo con evento coronario agudo por lo que se asocia antiagregación dual con clopidrogrel 75 mg y ASA 100 mg/día y anticoagulación plena; se continúan medicamentos basales. Durante el cuarto y quinto día de estancia en UCI el paciente registra cifras tensionales altas de 164/85, examen físico y neurológico sin cambios. Se inicia manejo de hipertensión con losartán y posteriormente nitroglicerina lográndose control. Se observa mejoría de la oxigenación, la ventilación y la mecánica ventilatoria por lo que se inicia destete de ventilación mecánica, persiste cuadro hemático con leucocitosis de 19580 y neutrofilia del 85%, glucometrías altas de 145, 181 y 210 mg/dl. Dada la persistencia de la taquicardia y bradicardia, se considera cursa con síndrome taquibradi como posible enfermedad del nodo por lo que se solicita TSH, T3 y T4, que se encuentran normales.

Durante el séptimo y octavo día de estancia en UCI, el paciente persiste hipertenso, al examen físico se encuentran ambos campos pulmonares hipoventilados con predominio derecho, presenta movimiento tónico clónicos en miembros inferiores. Se solicita radiografía de tórax que evidencia cambios crónico bronquiales sin consolidaciones ni ocupaciones; se recibe cuadro hemático que evidencia leucocitos normales; persiste hiperglicémico y pese a terminarse la sedación, neurológicamente se encuentra profundo, con Glasgow 10/15; se reciben gases arteriales que evidencia nuevamente alteración de oxigenación y ventilación, se considera que no es posible realizar extubación y se indica traqueostomía con consentimiento de la familia. Se solicita una nueva TAC simple que no muestra lesiones isquémicas o hemorrágicas. Se pasa a nutrición parenteral especializada para intolerancia a la glucosa y se inicia manejo con prazocín y clonidina ante la persistencia de hipertensión.

En el día 10 de estancia en UCI se lleva a cabo la traqueostomía sin complicaciones; el día 14 de hospitalización en UCI, el paciente, con glicemias controladas, función renal normal, sin mostrar evolución neurológica, es trasladado para realización de gastrostomía percutánea; entre el día 15 y 16 de manejo en UCI, asocia sangrado digestivo por estoma de gastrostomía sin alteración hemodinámica, tolera ventilación espontánea, presenta me-

joría neurológica con Glasgow 12/15, atiende al llamado y órdenes simples aunque persiste debilidad muscular generalizada simétrica, pérdida de fuerza en cara y cintura escapular. Se toma RNM que reporta cambios atróficos de corticales cerebrales, aumento del sistema ventricular supratentorial, cambios inflamatorios osteomastoideos. Se decide, ante estos hallazgos y la pérdida de fuerza en cintura escapular y cara, solicitar electromiografía de miembros superiores. Se considera en diagnósticos posibles la variante Miller Fisher del Guillain-Barré.

El día 19 de estancia en UCI es trasladado a pisos para atención por hospitalización en pisos de medicina interna. Durante los días siguientes de su estancia en pisos, el paciente presenta cifras tensionales estables, por lo que se pasa a manejo con Losartán; se encuentra afebril, asocia dos episodios de apnea, falla respiratoria hipoxémica con PAFI de 126 que logra corregirse hasta 214. A nivel neurológico se encuentra consciente, persiste paresia del miembro superior derecho, movilización lateralizada de las cuatro extremidades, aunque no vence la gravedad en miembros superiores ni la fuerza impuesta en miembros inferiores, se asocia al manejo prednisolona 25 mg c/24 horas y se continuo manejo basal. Para el día vigésimo octavo de estancia hospitalaria, el paciente, a nivel neurológico, asocia mejoría de fuerza en las cuatro extremidades, y en la capacidad de realizar expresiones faciales; persiste el requerimiento de oxígeno por traqueostomía vénturi al 35%. Durante su estancia en pisos asocia hipocalcemia inicialmente grave con potasio de 2,57 meq/L; posteriormente moderada de 2,68 meq/L y 3,06 meq/L, la cual fue corregido con potasio vía oral y, posteriormente intravenoso. Dado que asocia episodios diarreicos, se solicita coprológico que evidencia sangre oculta positiva y quistes de Entamoeba histolytica Se suspenden antihipertensivos por cifras tensionales normales y se asocia albendazol dosis única de 400 mg y metronidazol 500 mg c/8h. Durante su estancia hospitalaria del día 29 al 35, el paciente no

asocia ningún cambio. En día 37 de hospitalización en pisos, el paciente presenta signos de respuesta inflamatoria sistémica, pese a terminar manejo con ceftriaxona y metronidazol. Se solicita parcial de orina, gram, urocultivo, PCR, cuadro hemático, dímero D, albumina, gases arteriales y placa de tórax. Se recibe cuadro hemático con leucocitosis de 13940, demás exámenes normales. Se realiza la electromiografía de miembros superiores y Se solicita TAC de tórax para descartar timoma, anticuerpos para acetilcolina, para células parietales, antitiroglobulina, microsomales, antimúsculo estriado, anticardiolipinas y antifosfolípidos.

En el día 38, se reciben los resultados de la electromiografía que son normales, por lo que considerándose un posible origen autoinmune del cuadro derivado de variante Miller Fisher del Guillain-Barré o una miastenia gravis. Se reciben resultados de exámenes inmunológicos negativos para Factor Reumatoideo, Anticuerpos anticardiolipinas IgM, Anticuerpos fosfolípidos IgG e IgM y para Anticolinesterasa; positivos para ANAS y para Anticuerpos anticélulas parietales. En el día 40 de hospitalización, estando hemodinámicamente estable y dados los resultados negativos de la RNM, la electromiografía y positivos para los ANAS, se decide iniciar manejo con Inmunoglobulina intravenosa en dosis de 0.4g/g/día por 5 días para un total, en el caso del paciente, de 5 unidades día por 5 días; y continuar manejo con corticoides prednisolona 10 mg día a lo cual el paciente responde de manera favorable. Entre los días 41 al 47 de estancia hospitalaria asocia infección de sonda de traqueostomía por Enterococcus faecalis y Klebsiella pneumoniae por lo que se asocia manejo con ciprofloxacina 400 mg Iv c/12 h. Dados los resultados negativos de anticuerpos para receptores de acetil colina se descarta Miastenia gravis y se considera cuadro compatible con Miller Fisher dada la triada clínica característica de ataxia, arreflexia y oftalmoplejía.

CALENDARIO

16/06/2016	Ingreso a urgencias y hospitalización en pisos de medicina interna	Se valora al paciente encontrándose disartria, adiadococinesia, disminución de la fuerza en miembros inferiores, no tolera la bipedestación, asocia disfagia. Con reportes de ingreso de paraclínicos se decide hospitalizar por medicina interna con diagnósticos posibles de Síndrome cerebeloso, Hemiplejía alterna, Evento Cerebro vascular cerebeloso isquémico en curso.
17/06/2016	Continúa en pisos de Medicina interna	El paciente asocia estrabismo convergente, ptosis palpebral derecha. Pendiente Resonancia nuclear magnética.

18/06/2016	Ingreso a UCI	Por deterioro del estado general y neurológico, durante la toma de la TAC, se traslada a la unidad de cuidados intensivos donde se colocan soportes y monitoreo requeridos. Con resultado de PCR de 30 mg/L se sospecha neuroinfección y/o enfermedad neurodegenerativa y se inicia terapia con Vancomicina, fluconazol y Aciclovir a espera de paraclínicos de confirmación: punción lumbar, hemocultivos, urocultivos; cultivo, coloración de gram, de ziehl neelsen (ZN), tinta china y ADA de líquido cefalorraquídeo.
19/06/2016 al 20/06/2016	Segundo y tercer día en UCI	El paciente asocia periodos de taquicardia sinusal a bradicardia sinusal. Ante resultado de Tropoina positiva de 0,016, se considera cursa en paralelo con evento coronario agudo por lo que se asocia antiagregación dual con clopidogrel 75 mg y ASA 100 mg/día, y anticoagulación plena. Se recibe reporte de estudio citoquímico del LCR normal por lo cual se descarta neuroinfección. Se suspende manejo antimicrobiano y se deja con ceftriaxona 1g c/12h. Se espera resultado de cultivos. Pendiente RNM.
21/06/2016 al 23/06/2016	Cuarto al sexto día en UCI	Paciente hipertenso. Se controla con Losartán y posteriormente nitroglicerina. Con mejoría en oxigenación, ventilación y mecánica ventilatoria, se inicia destete de ventilación mecánica. Persiste leucocitosis con neutrofilia, asocia glucometrías altas, persiste la taquicardia y bradicardia. Se considera cursa con síndrome taquibradi como posible enfermedad del nodo. Se obtiene perfil de función tiroidea normal. Pendiente RNM.
24/06/2016 al 25/06/2016	Séptimo y octavo día en UCI	Persiste hipertensión, hay hipoventilación pulmonar de predominio derecho en ambos campos pulmonares, asocia movimientos tónico clónicos de miembros inferiores. La Radiografía de tórax evidencia cambios bronquiales crónicos; TAC y cuadro hemático de control normales, persiste la hipoglicemia y pese a terminarse la sedación neurológicamente esta profundo con Glasgow de 10/15. Los gases arteriales evidencian nuevamente alteración de oxigenación y ventilación. Se decide no realizar extubación y se indica traqueostomía. Se pasa a nutrición parenteral especializada para intolerancia a la glucosa y se inicia manejo con prazocín y clonidina.
24/06/2016 al 25/06/2016	Noveno y día en UCI	En espera de traqueostomía. Pendiente RNM.
27/06/2016	Décimo día en UCI	Se realiza traqueostomía
28/06/2016	Día 11 de estancia en UCI	Paciente con buena tolerancia a tienda de traqueostomía. Se considera candidato para realizar gastrostomía. Se inicia interconsulta a gastroenterología y se inicia trámites para remisión a crónicos.
1/07/2016	Día 14 de estancia en UCI	Se realiza gastrostomía percutánea sin complicaciones.
2/07/2016 al 3/07/2016	Día 15 y 16 de estancia en UCI	El paciente asocia sangrado digestivo por estoma de gastrostomía sin alteración hemodinámica. Tolerancia ventilación espontánea, con Glasgow 12/15, atiende al llamado y órdenes simples, persiste debilidad muscular generalizada simétrica, pérdida de fuerza en cara y cintura escapular. Cirugía indica observación y manejo por compresión en herida de sitio quirúrgico. Se toma RNM que reporta cambios atróficos de corticales cerebrales, aumento del sistema ventricular supratentorial, cambios inflamatorios osteomastoideos. Se solicita electromiografía de miembros superiores y valoración por neurología. Se considera en diagnósticos posibles la variante Miller Fisher del Guillain-Barré.
4/07/2016 al 6/07/2016	Día 17 al 19 de estancia en UCI	Paciente en evolución favorable, estable hemodinámicamente, sin necesidad de soportes o monitoreo que justifique su estancia en UCI por lo que es traslado a pisos de medicina interna.
7/07/2017 al 13/07/2016	Hospitalización en pisos de medicina interna (Día 21 al 27 de hospitalización)	Paciente normotenso, afebril, asocia dos episodios de apnea, consciente, persiste paresia de MS derecho, no vence gravedad en miembros superiores ni fuerza impuesta en miembros inferiores. Se suspende Losartán. Se asocia al manejo prednisolona 25 mg c/24 horas. Pendiente electromiografía de miembros superiores y valoración por neurología.

14/07/20	Día 28 de hospitalización en pisos de medicina interna	Paciente normotenso, asocia mejoría de fuerza en las cuatro extremidades y en la capacidad de realizar expresiones faciales. Se corrige hipokalemia. Asocia episodios diarreicos por quistes de <i>Entamoeba histolytica</i> . Se inicia albendazol 400 mg dosis única y metronidazol 500 mg c/8h. Se suspende antihipertensivo y se disminuye prednisona a 10 mg c/24 horas. Pendiente electromiografía de miembros superiores y valoración por neurología.
23/07/2016	Día 37 de hospitalización en pisos de medicina interna	Paciente con signos de Síndrome de respuesta inflamatoria pese a haber terminado el manejo con ceftriaxona y metronidazol. Se solicita parcial de orina, gram, urocultivo, PCR, cuadro hemático, dímero D, albumina, gases arteriales y placa de tórax; con reportes normales salvo cuadro hemático con leucocitosis de 13940. Se realiza la electromiografía de miembros superiores. Se solicita anticuerpos para acetilcolina, para células parietales, antitiroglobulina, microsomas tiroideos, anticuerpo tiroglobulina tiroideos, antímúsculo estriado, anticardiolipinas y antifosfolípidos.
24/07/2016	Día 38 de hospitalización en pisos de medicina interna.	Paciente estable con resultados de electromiografía de miembros superiores normales; resultados de exámenes inmunológicos negativos para Factor Reumatoideo, Anticuerpos anticardiolipinas IgM, Anticuerpos fosfolípidos IgG e IgM y para Anticolinesterasa; positivos para ANAS y para Anticuerpos anticélulas parietales. Pendiente resultados de anticuerpos para receptores de acetilcolina.
25/07/2016	Día 39 de hospitalización en pisos de medicina interna.	El paciente es trasladado para valoración por neurología, pero se solicita una nueva remisión por no contarse con los instrumentos necesarios para su valoración en el lugar a donde fue remitido. Pendiente resultados de anticuerpos para receptores de acetilcolina.
26/07/2016	Día 40 de hospitalización en pisos de medicina interna.	Dados los resultados negativos de la RNM, la electromiografía y positivos para los ANAS, se decide iniciar manejo con Inmunoglobulina G intravenosa en dosis de 0.4g/g/día por 5 días para un total de 5 unidades día por 5 días; y se continúa prednisona a 10 mg c/24 h.
27/07/2016 al 2/08/2016	Día 41 al 47 de hospitalización en pisos de medicina interna.	Paciente con notable mejoría en su estado neurológico tras el inicio de la inmunoglobulina. Asocia control de músculos oculares, mejoría de reflejos distales. Presenta episodio de disnea con abundante secreción purulenta por traqueostomía. Se solicita gram y cultivo de secreción que evidencia <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> sensibles a ciprofloxacina, la cual se asocia al manejo en dosis de 400 mg IV c/12 h.
3/08/2016 al 7/08/2016	Día 48 al 52 de hospitalización en pisos de medicina interna.	Paciente neurológicamente estable quien responde adecuadamente al tratamiento. Pendientes resultados de anticuerpos contra receptores acetilcolina para descartar Miastenia gravis.
8/08/2016	Día 53 de hospitalización en pisos de medicina interna.	Se recibe resultado de anticuerpos contra receptores de acetilcolina negativos. Dada la la historia del paciente, los hallazgos clínicos de la triada de ataxia, arreflexia y oftalmoplejía, se considera cuadro compatible con la variante Miller Fisher del Guillain Barré.
9/07/2016 al 11/07/2016	Día 54 a 56 de hospitalización en pisos de medicina interna.	El paciente presenta notable mejoría. Se cierra traqueostomía e inicia vía oral con buena tolerancia. Se solicita hospitalización domiciliaria.
8/08/2016	Salida	El paciente se encuentra hemodinámicamente estable, sin signos de dificultad respiratoria. Habiendo terminado su manejo antibiótico, sale remitido para hospitalización domiciliaria con diagnóstico de neuropatía inflamatoria aguda-subaguda por síndrome Miller Fisher.

Seguimiento y resultados

Luego de su estancia hospitalaria, habiéndose asociado los resultados de cada examen realizado para confirmar el diagnóstico, estando estable hemodinámicamente, con evolución neurológica favorable, adecuada respuesta a la inmunoglobulina, se da salida para manejo por hospitalización domiciliaria.

Discusión

El caso reportado permite comprender lo confuso que puede representar el diagnóstico de este tipo de patologías en un servicio médico, siendo necesario el análisis completo del cuadro clínico del paciente, los exámenes asociados, las pruebas de imagen, las pruebas inmunológicas asociadas ante la sospecha diagnóstica de un cuadro

clínico de polineuropatía autoinmune y la comprensión desde un principio de los diagnósticos diferenciales que pueden estar asociados.

El paciente del caso presentaba algunos antecedentes que de entrada pueden hacer sospechar una polineuropatía del tipo SGB, así, el haber presentado un cuadro gripal quince días previos a la sintomatología que lo llevo a consultar, corresponde a lo que en muchos casos de SGB, 56% a 76%, se refiere 2 a 4 semanas previas al inicio de los síntomas del SGB, especialmente infecciones del tracto respiratorio superior sin que haya un organismo específico identificado; adicionalmente, el que se trate de un paciente masculino de 66 años, lo localiza en el grupo epidemiológico en el que de manera típica en la edad media en la que suele presentarse esta enfermedad, hombres de 40 años (7). Ahora bien, la sintomatología inicial del paciente, de un cuadro de ataxia, compuesto por adiadococinesia y no tolerancia de la bipedestación; así como la disartria y disminución de fuerza en extremidades, hacen que por anatomía se piense en la localización de una lesión o alteración en sistema nervioso central, especialmente cerebelo, corteza motora, sistema piramidal y lóbulo frontal. Al hacer este diagnóstico anatómico de lo ocurrido al paciente, teniendo en cuenta su edad, antecedentes y hallazgos sintomáticos, se puede evaluar cada una de las causas etiológicas de su cuadro clínico que abarcan lesiones neoplásicas especialmente de fosa posterior; las lesiones vasculares como un evento Cerebro vascular cerebeloso isquémico, en especial considerando el síntoma asociado de cefalea intensa en el paciente; las causas infecciosas y las causas inmunológicas (4,8). Vemos como en el paciente cada uno de los exámenes realizados fueron descartando las etiologías consideradas, así la TAC y la RNM descartaron causas neoplásicas y vasculares; en tanto que los análisis de LCR descartaron causas neuroinfecciosas. Sumado a esto el considerar que la ataxia del paciente no presentaba lateralización, nos permite descartar un origen cerebeloso del cuadro y nos lleva a agotar las herramientas diagnósticas de otras causas, como fueron en el paciente las pruebas inmunológicas que confirmaron el origen inmunológico de su enfermedad.

Una vez tenemos identificada la etiología inmunológica del cuadro clínico del paciente, resulta determinante considerar los diagnósticos diferenciables posiblemente asociados. Así encontramos la miastenia gravis (MG), una enfermedad autoinmune que altera la función de los músculos extraoculares al bloquear los receptores de ace-

til colina en las uniones neuromusculares. Esta al igual que el SMF produce diferentes manifestaciones oftálmicas como es la ptosis palpebral bilateral, presente en esta paciente asociada a estrabismo convergente, ambos signos de alteración de músculos extraoculares. Sin embargo, al considerar el hecho de que la oftalmoplejía del paciente llegó a recuperarse y que los anticuerpos anti receptor acetil colina fueron negativos, fue posible descartar tanto el curso de un MG, como el curso paralelo de MG y SMF, que, aunque con baja prevalencia, solo se han descrito tres casos en la literatura, puede presentarse (4,9).

Otros diagnósticos a considerar, al analizar la oftalmoplejía del paciente, son las enfermedades tiroideas de los ojos y la distrofia miotónica. Las primeras corresponden a un cuadro asociado a enfermedades de la tiroides o a la primera manifestación de las mismas, especialmente aquella de origen autoinmune de la glándula; se caracterizan por exoftalmos, ojo seco, epifora, inyección conjuntival. En el paciente tanto las pruebas de función tiroidea, TSH, T3 y T4; así como las inmunológicas autoinmunitarias de tiroides, especialmente los anticuerpos antitiroglobulina salieron negativas, ayudando a descartar este posible origen. La distrofia miotónica, por su parte, es una patología en la que hay un deterioro hereditario, progresivo de los músculos manifestándose con signos propios de los grupos musculares afectados. Dentro de su sintomatología se encuentra, ptosis palpebral, pérdida de expresión facial, sistémicos como arritmias, síndrome de apnea obstructiva, alteración del hábito intestinal, En el caso de este paciente se observan algunos de los signos mencionados, sin embargo, su diagnóstico se descarta ya que el paciente no refiere antecedentes que lleven a pensar en esta y los hallazgos de la electromiografía, que constituye el examen de mayor ayuda diagnóstica para esta patología, fue normal (4,10).

Sumados a estos diagnósticos, se debe considerar que el SMF se ha descrito en muchas ocasiones asociado a enfermedades autoinmunes y neoplasias como el Lupus Eritematoso Sistémico, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Still y carcinoma de pulmón (11). Adicionalmente la variante SMF puede presentar de manera heterogénea la triada clínica, de forma aislada o en paralelo con hallazgos más típicos del SGB. Este paciente pese a presentar la triada, no ingresa por el síntoma típico de este tipo de pacientes, la diplopía en un 78% de pacientes; su síntoma inicial fue la ataxia y en pocos días se asocia la oftalmoplejía y la arreflexia. Dentro de los hallazgos clínicos

de un SGB puro se presentó debilidad generalizada y la evolución a falla respiratoria que le hace requerir ventilación mecánica asistida. Respecto a esto último, es posible considerar, que, pese a que el SMF es de buen pronóstico, la evolución del paciente a arritmias y la falla ventilatoria correspondieran a una complicación del SMF, lo cual es poco frecuente, pero se han reportado casos (4,11).

El diagnóstico del SMF se hace de manera primaria sobre la base de la presentación clínica de la triada y puede ser soportado por hallazgos de laboratorios, en especial la elevación en LCR de la concentración de proteínas; aunque puede no presentarse al comienzo o no llegarse a presentar nunca, además parece relacionarse con que tanto compromiso haya de los nervios periféricos; y el hallazgo de anticuerpos antigangliósido GQ1b que resulta positivo en cerca del 85% de pacientes con SMF; los estudios de imágenes y de electrodiagnóstico no son de mayor utilidad en el SMF (12). En el caso del paciente reportado el diagnóstico con el que se da salida para su hospitalización domiciliaria de neuropatía inflamatoria aguda-subaguda por síndrome Miller Fisher, corresponde al diagnóstico al cual se llegó teniendo en cuenta principalmente la presentación clínica de la triada y habiendo descartado otras posibles etiologías, lo cual resulta determinante para poder hacer el manejo respectivo del paciente que en este caso se siguió por hospitalización domiciliaria lo cual dificultó el seguimiento. En casos como el de este paciente, dado que se superponen algunos signos con el SGB puro, siempre es importante, si se cuenta con la posibilidad, evaluar los anticuerpos antigangliósido GQ1b, para confirmar el diagnóstico para lo cual se tiene una ventana de 2 semanas posterior al inicio del cuadro durante la cual, la concentración de anticuerpos GQ1b, reflejaran la severidad clínica del cuadro (11,12).

El SMF normalmente es autolimitado, y en esos casos luego de la administración de la inmunoglobulina intravenosa, presenta una remisión del 100% de los síntomas en un periodo de 6 meses; en los casos en los que no se autolimita la remisión es del 85% al parecer por una reducción de la unión de anticuerpos gangliósido GQ1b, muchos

de los cuales se encuentran en zonas del cerebelo, reduciendo con estos los efectos patológicos de los autoanticuerpos. A la luz de esto el manejo con inmunoglobulina endovenosa, sigue siendo el manejo indicado en este tipo de pacientes, asociado a corticoesteroides, aunque al respecto se recomienda realizar más estudios al igual que el contemplar todos los posibles diagnósticos a descartar, aún los de peor escenario clínico y desenlace para realizar el mejor y más efectivo manejo del (6,11,12).

Bibliografía

1. Wijdicks EF1, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):467-479.
2. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorram H, Bangalore Raja SK, Kothandapani S, et al. Guillain-Barré syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc16.
3. Mahecha MP, Ojeda E, Vega DA, Sarmiento-Monroy JC, Anaya JM. Guillain-Barré syndrome in Colombia: where do we stand now? *Immunol Res.* 2017;65(1):72-81.
4. Bukhari S, Taboada J. A Case of Miller Fisher Syndrome and Literature Review. *Cureus.* 2017;9(2):e1048.
5. González P, García X, Guerra A, Arango JC, Delgado H, Uribe CS, et al. Experience with Guillain-Barré syndrome in a neurological Intensive Care Unit. *Neurologia.* 2016;31(6):389-394.
6. Barbato F, Di Paolantonio A, Distefano M, Mastrosera A, Sabatelli M, Servidei S. Recurrent miller fisher: a new case report and a literature review. *Clin Ter.* 2017;168(3):e208-e213.
7. Dimachkie MM1, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin.* 2013;31(2):491-510.
8. Hadjivassiliou M1, Martindale J2, Shanmugarajah P1, Grünwald RA1, Sarrigiannis PG1, Beauchamp N, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):301-309.
9. Tanaka Y, Satomi K. Overlap of Myasthenia Gravis and Miller Fisher Syndrome *Intern Med.* 2016;55(14):1917-1918.
10. Yang DD1, Gonzalez MO, Durairaj VD. Medical management of thyroid eye disease. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25(1):3-13
11. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve.* 2007 Nov;36(5):615-627.
12. Teener JW. Miller Fisher's syndrome. *Semin Neurol.* 2012 Nov;32(5):512-6.