

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 8, número 1, 2021

En esta edición

Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad

Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de una consulta especializada

Inmunosenescencia, multimorbilidad, fragilidad y COVID-19

Pacientes diabéticos: ¿quiénes desarrollarán enfermedad renal terminal? Factores protectores, de riesgo y manejo

Cáncer paratiroideo como causa de fractura y osteoporosis secundaria en el adulto mayor: reporte de caso y revisión de la literatura

Gota de difícil manejo

Manejo exitoso de hipoparatiroidismo con PTH (1-34) o teriparatide

Fractura atípica de fémur asociada al uso de bifosfonatos

Paleopatología endocrinológica y urogenital en cinco obras de arte prehispánicas colombianas

Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación



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

OZEMPIC®

semaglutida inyectable
SEMANAL



Conozca

EL EFECTO

OZ

y viva la experiencia
del **control en DM2**
más allá de la **HbA1c**.

EFICACIA

- Control glucémico superior^{2-10*}
- Pérdida de peso superior y sostenida^{2-10*}
- Beneficio cardiovascular^{11†}

PRACTICIDAD

de una inyección semanal¹

ACOMPañAMIENTO

integral con el programa de
pacientes Novocare

REDUCCIÓN DE RIESGO
CARDIOVASCULAR DE

26%

CUANDO SE AGREGA AL
ESTÁNDAR DE CUIDADO
VS. PLACEBO¹¹

En pacientes con diabetes
mellitus tipo 2 con alto riesgo
CV Ozempic® redujo el riesgo
de eventos CV en 2 años^{11†}.

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada. CV: Cardiovascular

*Resultados aplican a Ozempic® en estudios SUSTAIN que incluyeron placebo, sitagliptina, dulaglutida, exenatida ER, iGlargina U100, canagliflozina y liraglutida. P<0,0001 vs comparador. t=SUSTAIN 6; Ozempic® redujo el riesgo CV (muerte CV, infarto de miocardio (IM) no fatal y accidente cerebrovascular no fatal versus placebo en pacientes adultos con diabetes tipo 2 con alto riesgo CV tratado con estándar de cuidado en diabetes tipo 2 y riesgo CV.

1. OZEMPIC® INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR. 2. SORLI C, HARASHIMA S-I, TSOUKAS GM, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE MONOTHERAPY VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 1): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE, MULTICENTRE PHASE 3A TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5(4):251-260. 3. AHREN B, MASMIQUEL L, KUMAR H, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS ONCE-DAILY SITAGLIPTIN AS AN ADD-ON TO METFORMIN, THIAZOLIDINEDIONES, OR BOTH, IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 2): A 56-WEEK, DOUBLE-BLIND, PHASE 3A, RANDOMISED TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5(5):341-354. 4. AHMANN AJ, CAPEHORN M, CHARPENTIERG, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS EXENATIDE ER IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 3): A 56-WEEK, OPEN-LABEL, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. DIABETES CARE 2018;41:258-66. 5. ARODA VR, BAIN SC, CARIOU B, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS ONCE-DAILY INSULIN GLARGINE AS ADD-ON TO METFORMIN (WITH OR WITHOUT SULFONYLUREAS) IN INSULIN-NAIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 4): A RANDOMISED, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE, MULTINATIONAL, PHASE 3A TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5(5):355-366. 6. ROBBARD HW, LINGVAY I, REED J, ET AL. SEMAGLUTIDE ADDED TO BASAL INSULIN IN TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 5): A RANDOMISED, CONTROLLED TRIAL. CLIN ENDOCRINOL METAB. 2018;103(6):2291-2301. 7. PRATLEY RE, ARODA VR, LINGVAY I, ET AL. SEMAGLUTIDE VERSUS DULAGLUTIDE ONCE WEEKLY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 7): A RANDOMISED, CONTROLLED TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2018;6:275-86. 8. ILDIKO LINGVAY, ANDRÉ-MIRCEA CATARIG, JUAN P FRIAS, HARISH KUMAR, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS DAILY CANAGLIFLOZIN AS ADD-ON TO METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 8): A DOUBLE-BLIND, PHASE 3B, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2019;7:834-44. 9. BERNARD ZINMAN, VAISHALI BHOSSEKAR, ROBERT BUSCH, ET AL. SEMAGLUTIDE ONCE WEEKLY AS ADD-ON TO SGLT-2 INHIBITOR THERAPY IN TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 9): A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. DIABETES METAB. 2020;46(2):100-109. 10. M.S. CAPEHORN A, A-M. CATARIG B, J.K. FURBERG B, A. JANEZ C, H.C. PRICE D, S.TADAYON B, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE 1.0 MG VS ONCE-DAILY LIRAGLUTIDE 1.2 MG AS ADD-ON TO 1-3 ORAL ANTIDIABETIC DRUGS IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 10). DIABETES METAB. 2020;46(2):100-109. 11. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLIA A, ET AL. SEMAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED 2016;375:1834-44. 12. CASAGRANDE SS, FRADKIN JE, SAYDAH SH, RUST KF, COWIE CC THE PREVALENCE OF MEETING A1C, BLOOD PRESSURE, AND LDL GOALS AMONG PEOPLE WITH DIABETES, 1988-2010. DIABETES CARE 2013;36(8):2271-2279.



Información para prescribir escaneando el código QR Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico.
Información para prescribir el producto escaneando el código QR. Material revisado y aprobado por la Dirección
Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. NIT: 900.557.875-3 - Calle 125 No. 19-24 Pisa 6.
Teléfono +57 314 9990 - Derechos reservados 2021. CO21OZM00048.



Tabla de contenidos

Editorial 4

Ardila E.

Artículos originales

Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad 7

Ceballos-Delgado Y, Carvajal R, Buitrago-Gómez N, Delgado A, Rivera A, Osorio V, y Abreu-Lomba A.

Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de una consulta especializada 20

Melo Polo M, Portilla Maya A, Chacón Cardona JA, Guapacha-Ramírez J, Rincón-Betancur A, Hincapié-Córdoba DA.

Artículos de revisión

Inmunosenescencia, multimorbilidad, fragilidad y COVID-19 36

Gutiérrez-Cortes W.

Pacientes diabéticos: ¿quiénes desarrollarán enfermedad renal terminal? Factores protectores, de riesgo y manejo 50

Gutiérrez-Montenegro L, Ortiz-Peralta D, Bueno-López J, Parra-Charris A, Murillo-Moreno L, y Regalado L.

Casos clínicos

Cáncer paratiroideo como causa de fractura y osteoporosis secundaria en el adulto mayor: reporte de caso y revisión de la literatura 65

Huertas-Quintero JA, Romero MC, Trejos JA y Maldonado LM.

Gota de difícil manejo 86

Flórez-Romero A, Vargas JJ, Guevara D.

Manejo exitoso de hipoparatiroidismo con PTH (1-34) o teriparatide 98

Severiche-Bueno DF, Serpa-Serpa CM, Gutiérrez-Morales CV, Rincón-Sierra O.

Página del residente

Fractura atípica de fémur asociada al uso de bifosfonatos 106

Gutiérrez-Zúñiga D, González E, Arbeláez P.

Historia de la Endocrinología

Paleopatología endocrinológica y urogenital en cinco obras de arte prehispánicas colombianas 118

Sotomayor Tribin, HA.

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación 127

Ramírez-Rincón A, et al.

Política editorial 129

Editorial policías 140

Créditos

Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

Agaph Stella Acosta Prada, MD. (Bogotá, Colombia)

Luz Angela Casas Figueroa, MD. (Cali, Colombia)

Amanda Páez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)

William Rojas García, MD. (Bogotá, Colombia)

Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)

Carlos Eduardo Jiménez Canizales, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité editorial y científico

Ernesto Bernal-Mizrachi, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)

Jorge Eduardo Caminos Pinzón, MSc. PhD. (Bogotá, Colombia)

Marco Danon, MD. (Miami, Estados Unidos)

Gustavo Duque Naranjo, MD. PhD. FRACP. (Sydney, Australia)

Camilo Jiménez Vásquez, MD. (Houston, Estados Unidos)

Guido Lastra González, MD. (Columbia, Estados Unidos)

Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

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

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

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

Jaime E. Villena Chávez, MD. (Lima, Perú)

Fabian Pitoia MD., Ph D. (Buenos Aires, Argentina)

Junta Directiva 2021-2023

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

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

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

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

Fiscal Médico: Alejandro Pinzón Tovar, MD. (Neiva, Colombia)

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

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

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

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

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

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

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

Coordinación Editorial

Paula Alejandra Rodríguez Garnica

Correo-e: revista@endocrino.org.co

Natalia Andrea Arcila Murcia

Teléfono: (00571) 6420243 - 6420245

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

Manfred Acero Gómez

Dirección Editorial

Entrelibros

Correo-e: revendocrino.ace@entrelibros.co

Corrección, diseño, diagramación y artes finales

Corrección de estilo: Entrelibros S.A.S

Diseño y diagramación: Julián Arcila-Forero

Entrelibros S.A.S

TIEMPO LEJAS

EVOLUCIÓN, TECNOLOGÍA, ADHERENCIA, SEGURIDAD Y PRECISIÓN



NUEVA PRESENTACIÓN FRASCO HDPE 150 TABLETAS



11 CONCENTRACIONES



LA EVOLUCIÓN DE LA LEVOTIROXINA

SYNTHROID® Las declaraciones son consistentes con la información del producto aprobada / información de prescripción local y registro sanitario. Se garantiza que la información se encuentra vigente al momento de la presentación por el representante de ventas, la cual es descargada de una plataforma en línea en formato solo de lectura que impide modificaciones y distribución no controlada de la misma. Este material es dirigido exclusivamente al cuerpo médico colombiano. A continuación, se muestra la información regulatoria para el producto de acuerdo con la ley vigente en Colombia 67799: SYNTHROID® 25 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000169-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 25 mg. SYNTHROID® 50 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000167-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 50 mg. SYNTHROID® 75 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000170-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 75 mg. SYNTHROID® 88 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000168-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 88 mg. SYNTHROID® 100 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000170-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 100 mg. SYNTHROID® 112 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000176-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 112 mg. SYNTHROID® 125 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000174-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 125 mg. SYNTHROID® 137 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000120-R1 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 137 mg. SYNTHROID® 150 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-000174-R2 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 150 mg. SYNTHROID® 175 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2018M-001287-R1 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 175 mg. SYNTHROID® 200 mg TABLETAS, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2018M-001286-R1 COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene: Levotiroxina Sódica 200 mg. **INDICACIONES:** En el reemplazo de niveles de hormona tiroidea y/o en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides. Nuevas contraindicaciones: Levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis tiroidea no tratada (nivel de TSH sérico suprimido) o manifestado de cualquier etiología; y en pacientes con infarto de miocardio agudo. Levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal no corregida y/o que las hormonas tiroideas pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al aumentar la liberación metabólica de los glucocorticoides. Synthroid está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes en las tabletas de Synthroid. Nuevas advertencias y precauciones: las hormonas tiroideas, incluida Synthroid, ya sean solas o con otros agentes terapéuticos, no deben utilizarse para el tratamiento de la obesidad o para la pérdida de peso. En los pacientes eutiroideos, dosis dentro del intervalo de los requerimientos hormonales diarios no son efectivas para reducir el peso. Dosis más grandes pueden producir manifestaciones serias e incluso potencialmente mortales de toxicidad, especialmente cuando se administran asociadas con aminas simpaticomiméticas tales como las utilizadas para sus efectos anestésicos. La levotiroxina no debe utilizarse para el tratamiento de la infertilidad masculina o femenina a menos que esta condición esté asociada con hipotiroidismo. Generalmente la levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho. Sin importar la indicación de uso, es necesario el ajuste cuidadoso de la dosis para evitar las consecuencias del sobre o subtratamiento. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el crecimiento y el desarrollo, función cardiovascular, metabolismo óseo, función reproductiva, función cognitiva, estado emocional, función gastrointestinal y sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Muchos medicamentos interactúan con la levotiroxina sélica lo que hace necesario ajustes de la dosis e el control de los parámetros clínicos o de laboratorio para mantener la respuesta terapéutica. Efectos sobre la densidad mineral ósea en mujeres: la terapia prolongada con levotiroxina se ha asociado con aumento de la resorción ósea, disminuyendo así la densidad mineral ósea, especialmente en mujeres postmenopáusicas bajo dosis mayores a la dosis de reemplazo o en mujeres que están recibiendo dosis de supresión de levotiroxina sélica. El aumento de la resorción ósea puede estar asociado con aumento de los niveles séricos y/o la eliminación urinaria del calcio y el fósforo, las elevaciones en la fosfatasa alcalina ósea y la supresión de los niveles séricos de la hormona paratiroidea. Por tanto, se recomienda que los pacientes que están recibiendo levotiroxina sélica reciban la dosis mínima necesaria para alcanzar la respuesta clínica y bioquímica deseada. Pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente: se debe tener precaución cuando se administra levotiroxina sélica a pacientes con trastornos cardiovasculares y adultos mayores en los que existe aumento del riesgo de enfermedad cardíaca oculta. En estos pacientes, el tratamiento con levotiroxina sélica debe iniciarse a dosis más bajas que las recomendadas para las personas más jóvenes o los pacientes sin enfermedad cardíaca. Si se desarrollan o empeoran los síntomas cardíacos, deberá reducirse la dosis de levotiroxina o interrumpirse durante una semana y reiniciar de manera cautelosa a una dosis más baja. El subtratamiento con levotiroxina sélica puede tener efectos cardiovasculares adversos como el aumento de la frecuencia cardíaca, grosor de la pared cardíaca y contractilidad cardíaca y puede precipitar angina o arritmias. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria que están recibiendo tratamiento con levotiroxina sélica deben controlarse estrictamente durante los procedimientos quirúrgicos, ya que podría ser mayor la posibilidad de precipitar arritmias cardíacas en las personas tratadas con levotiroxina. La administración concomitante de levotiroxina y antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes puede precipitar insuficiencia coronaria. Pacientes con bocio difuso no tóxico o enfermedad nodular tiroidea, especialmente los adultos mayores o personas con enfermedad cardiovascular subyacente, el tratamiento con levotiroxina está contraindicado si el nivel sérico de TSH se encuentra suprimido, debido al riesgo de precipitación de tirotoxicosis manifiesta. Si el nivel sérico de TSH no se suprime, debe utilizarse Synthroid con precaución con control simultáneo y cuidadoso de la función tiroidea para detectar hipertiroidismo y con control clínico de los posibles signos y síntomas cardiovasculares adversos asociados con el hipertiroidismo. Trastornos endocrinos asociados: deficiencias de las hormonas hipotalámicas/hipofisarias en pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, las deficiencias adicionales de hormonas hipotalámicas/hipofisarias deben considerarse, ya que la levotiroxina sélica puede precipitar o agravar estas deficiencias. Síndrome pituitárico autónomo: ocasionalmente, la tirotoxicosis autónoma puede ocurrir en asociación con otros trastornos autónomos tales como la insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa o diabetes mellitus, independiente de los niveles de tiroxina. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal concomitante deben recibir tratamiento con glucocorticoides de reemplazo antes del inicio del tratamiento con levotiroxina sélica. Si no se hace, se podría precipitar una crisis suprarrenal aguda cuando se inicia la terapia con la hormona tiroidea, debido al aumento de la liberación metabólica de los glucocorticoides producido por esta. Los pacientes con diabetes mellitus pueden requerir ajustes ascendentes de sus regímenes terapéuticos antidiabéticos cuando se tratan con levotiroxina sélica. Otras condiciones médicas asociadas: los lactantes con hipotiroidismo congénito pueden estar en mayor riesgo de otras anomalías congénitas, siendo las anomalías cardiovascular (estenosis pulmonar, comunicación interauricular y comunicación interventricular) las asociadas más frecuentemente. Exámenes de laboratorio: cualquier ajuste del diagnóstico de hipotiroidismo se confirma midiendo los niveles de TSH con un ensayo sensible (sensibilidad al ensayo de segunda generación menor o igual a 0.1 mU/L) y sensibilidad en el ensayo de tercera generación menor o igual a 0.01 mU/L) y midiendo la T4 libre. La adecuación de la terapia se determina por medio de la evaluación periódica con exámenes de laboratorio apropiados y mediante la evaluación clínica. La selección de los exámenes de laboratorio depende de varios factores que incluyen la etiología de la enfermedad tiroidea subyacente, la presencia de condiciones médicas concomitantes, incluido el embarazo, y la utilización de medicamentos concomitantes. La evidencia clínica y de laboratorio persistente de hipotiroidismo a pesar de una dosis de reemplazo de Synthroid aparentemente adecuada puede ser evidencia de absorción oral inadecuada, mala adherencia, interacciones medicamentosas o disminución de la potencia de T4 del medicamento. Adultos: en pacientes adultos con hipotiroidismo primario (tiroideo), los niveles de TSH séricos (utilizando un ensayo sensible) son suficientes para controlar la terapia. La frecuencia de control de TSH durante el ajuste de la dosis de Synthroid depende del estado clínico, pero generalmente se recomienda a intervalos de seis a ocho semanas hasta la normalización. Para los pacientes que no han iniciado recientemente la terapia con Synthroid o cuya TSH sérica se ha normalizado o en pacientes que han presentado cambios en la dosis o la marca de levotiroxina, la concentración de TSH sérica deberá medirse después de 8-12 semanas. Cuando se ha alcanzado la dosis de reemplazo (igualmente, el control clínico [examen físico] y bioquímico puede realizarse cada 6-12 meses, dependiendo de la situación clínica y del cambio del estado del paciente. Se recomienda que un examen físico y una medición de TSH sérica se realicen al menos anualmente en los pacientes que están recibiendo Synthroid. Pacientes pediátricos: en pacientes con hipotiroidismo congénito, la adecuación de la terapia de reemplazo debe evaluarse midiendo tanto a TSH sérica (utilizando un ensayo sensible) como la T4 total libre durante el período de ensayo de 30 días. Durante los primeros tres años de vida, la T4 sérica total o libre debe mantenerse en todo momento en la mitad superior del rango de normalidad. Aunque la meta de la terapia se también normalizar el nivel sérico de TSH, esto no siempre es posible en un porcentaje pequeño de pacientes, especialmente en los primeros meses de terapia. TSH podría no normalizarse debido al restablecimiento del valor umbral de retroalimentación hipofisaria: tiroidea como resultado de hipotiroidismo en el niño. La imposibilidad de que T4 sérica aumente a la mitad superior del rango de normalidad dentro de los dos meses de inicio del tratamiento con Synthroid y/o la imposibilidad de que la TSH sérica disminuya por debajo de los 20 mU/L dentro de los cuatro semanas debe alertar al médico sobre la posibilidad de que el niño no está recibiendo la terapia adecuada. Deberá indagarse cuidadosamente acerca de la adherencia, la forma de la medicación administrada y el método de administración antes de aumentar la dosis de Synthroid. La frecuencia recomendada de control de la TSH de los niños en la siguiente: dos y cuatro semanas después del inicio del tratamiento; cada uno a dos meses durante el primer año de vida; cada dos a tres meses dentro de uno y tres años de edad; y cada 3 a 12 meses de edad en adelante hasta que se complete el crecimiento. Podrían ser necesarios intervalos más frecuentes de control si la sospecha mala adherencia o se obtienen valores anormales. Se recomienda que se realicen dos semanas después de cualquier cambio de la dosis de Synthroid. El examen clínico de rutina, incluyendo la evaluación del crecimiento y desarrollo mental y físico, la maduración de los huesos, debe realizarse a intervalos regulares. Hipotiroidismo secundario (hipofisario) o terciario (hipotalámico): debe evaluarse la adecuación de la terapia midiendo los niveles séricos de T4 libre, que en estos pacientes deben mantenerse en la mitad superior de intervalo de normalidad. Una prueba general: la meta del tratamiento en los pacientes pediátricos con hipotiroidismo es alcanzar y mantener el crecimiento y desarrollo intelectual y físico normales. La dosis inicial de levotiroxina varía con la edad y el peso corporal. Los ajustes de la dosis se basan en la evaluación de los parámetros clínicos y de laboratorio de cada paciente. En niños sin un diagnóstico de hipotiroidismo permanente, se recomienda interrumpir la administración de Synthroid por un período de ensayo de 30 días, pero únicamente después de que el niño tenga al menos tres (3) años de edad. Los niveles séricos de T4 y TSH están elevados, se establece un diagnóstico de hipotiroidismo permanente y el tratamiento con Synthroid debe instituirse. Si los niveles de T4 y TSH son normales, puede administrarse eutirodismo y, por tanto, el hipotiroidismo puede considerarse transitorio o no presente; en este caso, el médico debe monitorear cuidadosamente al niño y repetir los ensayos de la función tiroidea si surgen signos o síntomas de hipotiroidismo o de desarrollo. En este entorno, el médico debe tener un alto índice de sospecha de recidiva. Si los resultados de la prueba de supresión de Synthroid no son concluyentes, serán necesarios seguimientos adicionales y pruebas posteriores. Como algunos niños más severamente afectados pueden volverse clínicamente hipotiroideos cuando el tratamiento se interrumpe durante 30 días, un enfoque alternativo es reducir la dosis de reemplazo de Synthroid a la mitad durante el período de ensayo de 30 días. Si, después de 30 días, la TSH sérica se eleva por encima de 20 mU/L, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo permanente y la terapia de reemplazo completa debe reiniciarse. Sin embargo, si la TSH sérica no aumenta a más de 20 mU/L, el tratamiento con Synthroid debe interrumpirse por otro período adicional de ensayo de 30 días seguido por la prueba nuevamente de T4 y TSH séricos. En algunas circunstancias clínicas debe considerarse la presencia de condiciones médicas concomitantes y, si están presentes, realizar el tratamiento adecuado. Hipotiroidismo congénito: la restricción rigurosa de las concentraciones séricas normales de T4 es esencial para prevenir los efectos adversos del hipotiroidismo congénito sobre el desarrollo intelectual y físico. El diagnóstico de hipotiroidismo congénito se establece mediante la medición de la concentración y radiación de la matriz y la reducción de la secreción y maduración física global. Por tanto, el tratamiento con Synthroid debe iniciarse inmediatamente se realice el diagnóstico y generalmente debe continuarse por vida. Durante las primeras dos (2) semanas de tratamiento con Synthroid, los lactantes deben controlarse estrictamente con relación a la sobrecarga cardíaca, las arritmias y la aspiración debido a la asociación ósea. El médico debe monitorear estrictamente por evitar el subtratamiento o sobreatamiento. El subtratamiento puede tener efectos nocivos sobre el desarrollo intelectual y el crecimiento lineal. El sobreatamiento se ha asociado con exoftalmos en lactantes, y puede afectar adversamente el tiempo de maduración del cerebro y acelerar la edad ósea en mujeres que están tomando levotiroxina sélica durante el embarazo no han mostrado aumento del riesgo de anomalías congénitas. Por tanto, la posibilidad de darlo fetal/parto prematuro, Synthroid no debe interrumpirse durante el embarazo y el diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo debe tratarse inmediatamente. El hipotiroidismo durante el embarazo se asocia con una tasa mayor de complicaciones, incluido aborto espontáneo, pre eclampsia, mortinato y parto prematuro. El hipotiroidismo materno puede tener un efecto adverso sobre el crecimiento y desarrollo fetal y durante la infancia. Durante el embarazo, los niveles séricos de T4 pueden disminuir y los valores séricos de TSH aumentar a valores por fuera del intervalo de normalidad. Como las elevaciones de TSH sérica pueden ocurrir desde las cuatro semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman Synthroid deben someterse a medición de la TSH cada trimestre. El nivel elevado de TSH sérica debe considerarse un signo de que los niveles de TSH sérica pueden estar aumentando a la dosis de Synthroid. Debido a que los niveles de TSH separeto son similares a los valores antes de la concepción, la dosis de Synthroid debe estar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. El nivel de TSH sérica debe obtenerse sea a ocho semanas después del parto. Las hormonas tiroideas cruzan la barrera placentaria a un grado que se evidencia por los niveles de las hormonas tiroideas en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra Synthroid a madres lactantes. Sin embargo, generalmente se requieren dosis de reemplazo adecuadas de levotiroxina para mantener la lactancia normal. Véase la fórmula médica. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. **PRESENTACIONES COMERCIALES:** tarro HDPE por 90 tabletas.

MATERIAL DIRIGIDO AL CUERPO MÉDICO



Editorial

El equipo editorial de la *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*, apoyado de forma ininterrumpida por nuestra asociación, ha venido trabajando de manera incansable para responder a su misión, y a velar por atributos clave de la revista como la calidad de los contenidos, la pertinencia de lo que publica, y procurando una infraestructura tecnológica adecuada, una gestión fundamentada en procesos organizados y fluidos, una producción editorial profesional y el acceso a sus contenidos por parte de nuestra comunidad profesional de lectores, a través de su propio sitio web o de otros canales, como lo son los diferentes sistemas de indexación, en los que se recoge buena parte de la literatura científica mundial. Nuestra misión siempre ha sido la de contribuir al conocimiento en Endocrinología y tener un impacto cierto en procesos de investigación, formación profesional y en la práctica clínica de nuestra especialidad.

Es así que a partir de este octavo volumen que presentamos y de su primer número, hemos comenzado un proceso de reingeniería en la revista. ¿Cuáles son los cambios fundamentales? En cuanto a la planeación editorial, hemos decidido realizar un monitoreo bibliométrico cíclico de lo que viene pasando en nuestra área en Colombia, en Iberoamérica y en el mundo. Con base en esa información bibliométrica, estamos tomando decisiones para fortalecer nuestra estructura editorial, invitando a nuevos endocrinólogos e

investigadores de especialidades afines a que fortalezcan nuestros comités.

Así mismo, hemos hecho un cambio en esa estructura y creamos una red de editores científicos que nos ayudarán en las decisiones del día a día en la revista, para seleccionar los mejores manuscritos. En lo relacionado con la gestión, comenzamos una convocatoria continua de evaluadores internacionales que nos ha permitido vincular a investigadores y especialistas de una docena de países y se han disminuido significativamente los tiempos de respuesta en la evaluación por pares.

Eso mismo estamos haciendo para la convocatoria de autores, pues queremos que nuestra revista sea un foro iberoamericano en Endocrinología y que aquí puedan confluir los avances de nuestra área desde las particularidades de distintos países. En la producción editorial de nuestros contenidos, hemos modernizado la plataforma de acceso abierto de la revista, el OJS, asignamos DOI para todos los artículos publicados en los últimos siete años y se dispondrán a texto completo no sólo en PDF sino en formatos como el HTML y el XML, para propiciar su consulta en línea y en varios dispositivos. Finalmente, tenemos un plan de indexación que nos permitirá que nuestros contenidos se organicen y se entreguen a una comunidad de lectores mucho más amplia en directorios, repositorios, bases de datos e índices bibliográficos de audiencia internacional.

Por supuesto, los resultados de todas estas acciones no serán inmediatos. Este es un camino largo, que va a requerir mucha dedicación y persistencia, y del apoyo permanente de todos nuestros lectores, de todos ustedes, que nos han venido acompañando en los últimos años. Los invitamos, entonces, a seguir leyendo nuestros números y a darnos su apoyo, sus contribuciones y críticas,

en este reto de lograr que la *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*, siga consolidándose como un referente entre investigadores, especialistas, residentes y estudiantes de medicina en nuestro continente. De todos depende el éxito de esta aventura.

Enrique Ardila, MD

Editor General

*Asociación Colombiana de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo*

BOMBA DE INSULINA MINIMED™ 670G

CON TECNOLOGÍA SMARTGUARD™











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

Medtronic

Artículo original

Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad

Yessid Ceballos-Delgado ¹, Reynaldo Carvajal ², Nathalia Buitrago-Gómez ¹, Andrés Delgado ¹, Ayleen Rivera ¹, Verónica Osorio ³ y Alín Abreu-Lomba ⁴

¹Departamento de medicina interna, grupo interinstitucional de Medicina Interna (GIMI-1), Universidad Libre, Cali, Colombia.

²Departamento de Bioestadística, Epidemiología, grupo interinstitucional de Medicina Interna (GIMI-1), Universidad Libre, Cali, Colombia.

³Departamento de Endocrinología, Hospital Salvador Gautier, Santo Domingo, República Dominicana.

⁴Departamento de Endocrinología, Clínica Imbanaco, Grupo Quirónsalud, Cali, Colombia.

Cómo citar: Ceballos-Delgado Y, Carvajal R, Buitrago-Gómez N, Delgado A, Rivera A, Osorio V, y Abreu-Lomba A. Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e661. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.661>

Recibido: 16/Jun/2021

Aceptado: 19/Ago/2021

Publicado: 20/Sept/2021

Resumen


Objetivo: Evaluar la efectividad de los análogos de somatostatina, lanreótide, octreótide y pasireótide en el control de GH, IGF-1 y tamaño tumoral remanente.

Materiales y métodos: Se realizó un análisis de la efectividad del uso de análogos de somatostatina en una serie de pacientes con diagnóstico de acromegalia no curada con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad en la ciudad de Cali, Colombia. Para evaluar la efectividad, se usó análisis bivariado, se hicieron tablas de contingencia, chi-cuadrado, ANOVA de una vía en un modelo lineal general de medidas repetidas de una y dos vías, con un $\alpha \leq 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 29 pacientes, 52 % eran hombres. La edad promedio fue de 54,8 años (rango: 28-79 años). Los niveles promedio de GH e IGF-1 fueron de 13,7 ng/dl y 776 ng/ml, respectivamente. La media de tamaño tumoral remanente fue de 17,2 mm. Se encontró disminución en los niveles de GH e IGF-1 en todos los pacientes, independientemente del medicamento recibido. Se observó disminución del tamaño tumoral en el seguimiento a 12 meses del 41,6 %. En cuanto a los criterios de control adecuado, el 27,6 % de pacientes lo alcanzó tras un año de tratamiento, de los cuales, 62,5 % eran mujeres y 37,5 % se encontraban recibiendo pasireótide; el resto recibió lanreótide.

Conclusiones: Los análogos de somatostatina fueron efectivos en la disminución de los niveles de GH, IGF-1 y tamaño tumoral remanente tras un seguimiento de 12 meses.

Palabras clave: Acromegalia, factor I del crecimiento similar a la insulina, hormona del crecimiento.

 **Correspondencia:** Yessid Ceballos, Carrera 37a No. 3-29, Universidad Libre, Cali, Colombia. yessidceballosdelgado@hotmail.com

Effectiveness of somatostatin analog therapy on the control of patients with acromegaly not cured with surgical treatment in a high complexity center

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of somatostatin analogues lanreotide, octreotide, and pasireotide analogs in the control of GH, IGF-1, and remaining tumor size.

Materials and methods: an analysis of the effectiveness of the use of somatostatin analogues was carried out in a series of patients with a diagnosis of acromegaly not cured with surgical treatment in a highly complex center in the city of Cali - Colombia. The effectiveness of the analogues was evaluated by means of bivariate analysis, contingency tables, chi-square, one-way ANOVAs made in a general linear model (GLM) of one-and two-way repeated measures, with an $\alpha \leq 0,05$.

Results: The study included 29 patients, 52 % were men. The mean age was 54.8 years (range: 28-79 years). The average growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels were 13.7ng / dl and 776 ng / ml, respectively. The mean remaining tumor size was 17.2 mm. Low levels of GH and IGF-1 were found in all patients, regardless of the medication received. A 41.6 % decrease in tumor size was observed in the 12-month follow-up. Criteria reflecting an adequate degree of control were reached by 27.6 % of patients after one year of treatment, including 5 (62.5 %) females; in this subgroup, 37.5 % were receiving pasireotide and the remaining lanreotide.

Conclusions: Treatment with somatostatin analogues proved effective in decreasing GH, IGF-1 levels and tumor size after a 12-month follow up.

Keywords: Acromegaly, insulin-like growth factor I, growth hormone.

Destacados

La disminución del tamaño tumoral remanente fue estadísticamente significativa para los tres análogos de somatostatina usados, con una reducción >20 % en el 100 % de los casos.

El grupo de pasireotide estuvo subrepresentado (sólo 3 pacientes), sin embargo, se logró control bioquímico en dos de estos tres pacientes incluidos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres análogos de somatostatina en cuanto a efectividad.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad endocrina descrita desde 1886, caracterizada por un exceso de niveles circulantes de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), siendo producido en un 98 % de los casos por adenomas hipofisarios (1, 2). Con menor frecuencia, la patología se genera por producción extra-hipofisaria, lo cual lleva a un crecimiento anormal del esqueleto y tejidos blandos (2). Sumado a lo anterior, hay un incremento en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, diabetes y otras patologías, lo que se traduce en un aumento en la morbimortalidad, razón por la que un tratamiento oportuno y eficaz es indispensable (3).

Según datos del registro de servicios en salud, reportado en el Sistema Integrado

de Información para la Protección Social (SISPRO), se estima que en Colombia hay una incidencia de 170-300 casos nuevos por año (4). Se desconoce exactamente la prevalencia de la enfermedad, aun así se ha catalogado como una enfermedad huérfana y, en general, a nivel mundial, se considera una entidad rara. La gran mayoría de los estudios poblacionales han sido desarrollados en Europa, reportando prevalencias que varían entre 2,8 y 13,7 casos por 100.000 personas (5).

La cirugía hipofisaria transesfenoidal constituye el tratamiento de elección de los adenomas productores de GH, lo que permite obtener información diagnóstica, pronóstica y de control bioquímico (3). La tasa de remisión es de un 78 % para microadenomas y del 53 % en macroadenomas, una vez realizado el procedimiento quirúrgico; alcanzándose

tasas de remisión del 75 % a largo plazo (6). Por este motivo, se recomienda manejo multidisciplinario y multimodal (3, 7).

El comité de los lineamientos clínicos de la Endocrine Society para acromegalia plantean que aquellos pacientes con enfermedad persistente posterior a la cirugía, con tumor no resecable o no candidatos a manejo quirúrgico, deben iniciar manejo médico (8). Dentro de las terapias farmacológicas disponibles se encuentran los análogos de somatostatina, que actúan sobre los receptores SSTR 1-5 a nivel hipofisiario, donde destacan octreótide y lanreótide como de primera generación y el análogo multiligando pasireótide de segunda generación (7), que son los fármacos de elección en este grupo de medicamentos (8).

Los análogos de somatostatina de primera generación utilizados en pacientes postoperatorios de adenoma hipofisiario son el octreótide y lanreótide, los cuales logran una normalización de la GH e IGF-1 en aproximadamente un 17-35 %, aunque en estudios iniciales se reportó control hasta en un 60 %, lo que denota la heterogeneidad de los estudios sin diferencias entre los dos análogos (9, 10). Con respecto al tamaño tumoral, en los que se utilizaron análogos de somatostatina como terapia complementaria a la cirugía, se observó una reducción del tamaño tumoral de más del 20 % en un 28-42 % de los casos (11).

El pasireótide es capaz de unirse a receptores tipo 1, 2, 3 y 5 con alta afinidad y actúa además en aquellos tumores que carecen de SSTR2 o cuando éste se expresa en menor cantidad. Tiene una afinidad de unión entre 20 y 30 veces mayor que octreótide y lanreótide por SSTR1 y entre 40 y 100 veces mayor

por SSTR5, estos cambios de afinidad al receptor explican por qué se ha evidenciado el incremento de la eficacia con el uso de este fármaco en comparación con los análogos de somatostatina de primera generación (12–14). Aunque se recomienda el uso de pasireótide cuando existe falla al uso de análogos de somatostatina de primera generación (15), se ha reportado su beneficio como terapia de primera línea e incluso en pacientes diagnosticados de novo sin historia de manejo neuroquirúrgico (16).

Son muy pocos los estudios en vida real que evalúan la efectividad comparativa entre estos tres medicamentos, así como la evidencia es escasa en cuanto al uso de pasireótide antes de la falla terapéutica con análogos de somatostatina de primera generación. Por esta razón, el objetivo de este estudio fue realizar una comparación en términos de efectividad, medida por descenso de GH, IGF-1, tamaño tumoral y control bioquímico entre los análogos de somatostatina de primera y segunda generación en una serie de pacientes con acromegalia no curados con cirugía en un centro de alta complejidad de Cali, Colombia.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un análisis de la efectividad del uso de análogos de somatostatina en una serie de pacientes con diagnóstico de acromegalia no curada con tratamiento quirúrgico.

Población

Retrospectivamente, se revisaron registros clínicos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de acromegalia, remitidos para iniciar manejo en la unidad de endocrinología de la Clínica Imbanaco en Cali – Colombia, durante enero de 2018 y diciembre de 2020. Se incluyeron todos los pacientes que habían sido llevados a cirugía y persistían sin control bioquímico. Cabe destacar que el tamaño tumoral inicial en el presente estudio es el del remanente tumoral, por lo que la reducción del tamaño tumoral incluye el cambio únicamente con el uso de los análogos de somatostatina.

VARIABLES

Variable desenlace: Descenso de los niveles de GH, IGF-1 y tamaño tumoral.

Respuesta bioquímica parcial: Cuando la GH o IGF-1 descienden al menos un 50 % con respecto al valor pretratamiento. La otra meta en el tratamiento es la contracción del tamaño tumoral remanente, posterior a la terapia con análogos de somatostatina (17, 18); según estudios realizados se puede objetivar a través de una reducción del tumor >20 % (19).

Se definió el control bioquímico de la enfermedad de acuerdo a las últimas guías como IGF-1 normal para la edad y el género, y GH <1 ng/mL (20).

VARIABLES INDEPENDIENTES (FACTORES):

- Lanreótide autogel
- Octreótide LAR
- Pasireótide LAR

La adición de cada medicamento fue a criterio del endocrinólogo tratante de acuerdo con la disponibilidad en el plan de salud de cada paciente. Y en el caso de lanreótide, se usó el que tiene una presentación subcutánea que hace más fácil la adherencia.

Covariables:

- edad.
- sexo.

Análisis estadístico

Se recolectó la información en el programa Windows Excel y se procesó con el software SPSS versión 25.0. Las variables de naturaleza numérica se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables medidas en escala nominal se describieron con base en prevalencias e intervalos de confianza al 95 % y distribuciones porcentuales. Las variables en escala ordinal se analizaron con base en la mediana y el rango intercuartil. En el análisis bivariado para variables categóricas se diseñaron tablas de contingencia y se utilizó como medida de asociación estadística chi-cuadrado o prueba de probabilidad exacta de Fisher. Se usó un modelo lineal general de medidas repetidas de una y dos vías para comparar los niveles de GH, IGF-1 y tamaño tumoral. Se estableció a priori un nivel de significación estadística $\alpha \leq 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio fue avalado como una investigación sin riesgo por el comité de investigaciones de la Universidad Libre de Colombia, seccional Cali.

Resultados

Características clínicas

Para el periodo comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2020 se reclutaron 29 pacientes con acromegalia, de los cuales el 52 % eran hombres. La edad promedio fue de 54,8 años (rango: 28-79 años), con un tiempo aproximado de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de 7 meses (Tabla I).

Características bioquímicas y radiológicas

El tamaño tumoral promedio fue de 17,2mm. Los niveles promedio de GH fueron de 13,7ng/dl e IGF-1 de 776 ng/ml (Tabla I).

Tratamiento

Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento quirúrgico y fueron manejados con análogos de la somatostatina, 18 (62 %) pacientes recibieron lanreótide, 3 (10 %) pacientes pasireótide, 8 (28 %) octreótide (Figura 1).

Octreótide

El valor promedio de GH e IGF-1 en este grupo de tratamiento fue de 13,6 ng/mL y 793,5 ng/mL, respectivamente. La reducción de GH a los 6 meses fue de 54 % y a los 12 meses 81,6 %. El descenso lineal a los 6 meses y 12 meses fue estadísticamente significativo ($p= 0.001$). El valor final al seguimiento a 12 meses de GH e IGF-1 fue de 2,5 y 317,1 ng/mL,

respectivamente; con un delta de GH de 11,1 y de IGF-1 de 476,4 (Figura 2).

Lanreótide

El valor promedio de GH e IGF-1 en este grupo de tratamiento fue de 12,6 ng/mL y 761,2 ng/mL, respectivamente. La disminución de los niveles de GH en el grupo que recibieron lanreótide fue de 56,6 % a los 6 meses y de 82,6 % a los 12 meses, El descenso lineal a los 6 meses y 12 meses fue estadísticamente significativo ($p= 0,001$). El valor final al seguimiento a 12 meses de GH e IGF-1 fue de 2,3 y 371,4 ng/mL, respectivamente; con un delta de GH de 10,5 e IGF-1 de 389,4 (figura 2).

Pasireótide

Es el grupo con el valor promedio de GH e IGF-1 más alto, siendo de 18,8 ng/mL y 825,7 ng/mL, respectivamente. El descenso de GH fue de 76,9 % a los 6 meses y 94,5 % a los 12 meses. En este grupo se obtuvieron los valores promedio más bajos al final del seguimiento con el delta de descenso más marcado en comparación con los otros dos análogos de somatostatina. El valor final al seguimiento a 12 meses de GH e IGF-1 fue de 1 y 230 ng/mL, respectivamente; con un delta de GH de 17,8 e IGF-1 de 595,7. Pese a esta reducción, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 2).

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral inicial fue el remanente posterior a la cirugía. Se observó tras el manejo farmacológico con análogos de somatostatina, un descenso del tamaño tumoral en el seguimiento a 12 meses del

Tabla I. Características de la serie de casos

Características	N	Rango	Media \pm DS	IC (95 %)		
				Límite inferior	Límite superior	
Edad (años)	Lanreótide	18	28-75	52,7 \pm 13,5	45,9	59,4
	Pasireótide	3	39-79	57 \pm 20,3	6,6	107,4
	Octreótide	8	43-72	58,5 \pm 8,5	51,4	65,6
	Total	29	28-79	54,8 \pm 12,9	49,8	59,6
Evolución (meses)	Lanreótide	18	3-17	7,1 \pm 4,2	5,0	9,1
	Pasireótide	3	2-26	11 \pm 13,1	21,5	43,5
	Octreótide	8	2-9	5,5 \pm 2,5	3,5	7,5
	Total	29	2-26	7,1 \pm 5,2	5,1	9,0
Tamaño inicial tumor (mm)	Lanreótide	18	8-34	18,2 \pm 7,2	14,5	21,7
	Pasireótide	4	16-22	18,7 \pm 3,1	11,1	26,3
	Octreótide	8	8-19	14,4 \pm 4,3	10,8	17,9
	Total	29	8-34	17,2 \pm 6,3	14,8	19,5
GH inicial (ng/ml)	Lanreótide	18	1,79-38	12,8 \pm 9,8	7,9	17,6
	Pasireótide	4	3,4-27	18,8 \pm 13,4	-14,4	52,0
	Octreótide	8	5-23	13,6 \pm 6,5	8,2	18,9
	Total	29	1,79-38	13,7 \pm 9,2	10,1	17,1
IGF-1 inicial (ng/ml)	Lanreótide	18	469-1251	761,2 \pm 210,5	656,5	865,8
	Pasireótide	4	428-1109	825,7 \pm 354,7	-55,2	1706,6
	Octreótide	8	569-1267	793,5 \pm 228,5	602,5	984,5
	Total	29	428-1267	776,8 \pm 222,3	692,2	861,3
Sexo	Mujer	14				
	Hombre	15				
	Total	29				

Fuente: elaboración propia.

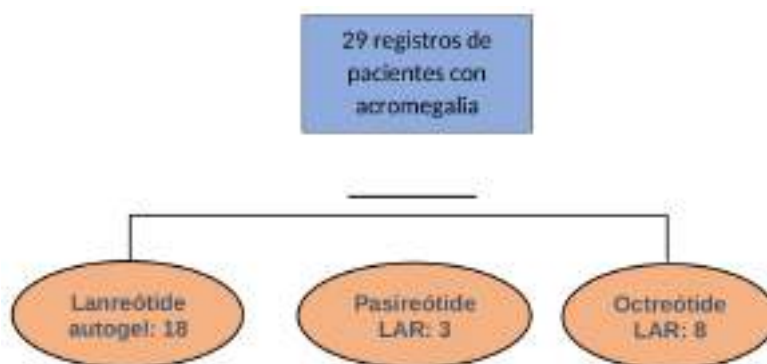


Figura 1. Número de pacientes que recibieron diferentes análogos de somatostatina

Fuente: elaboración propia.

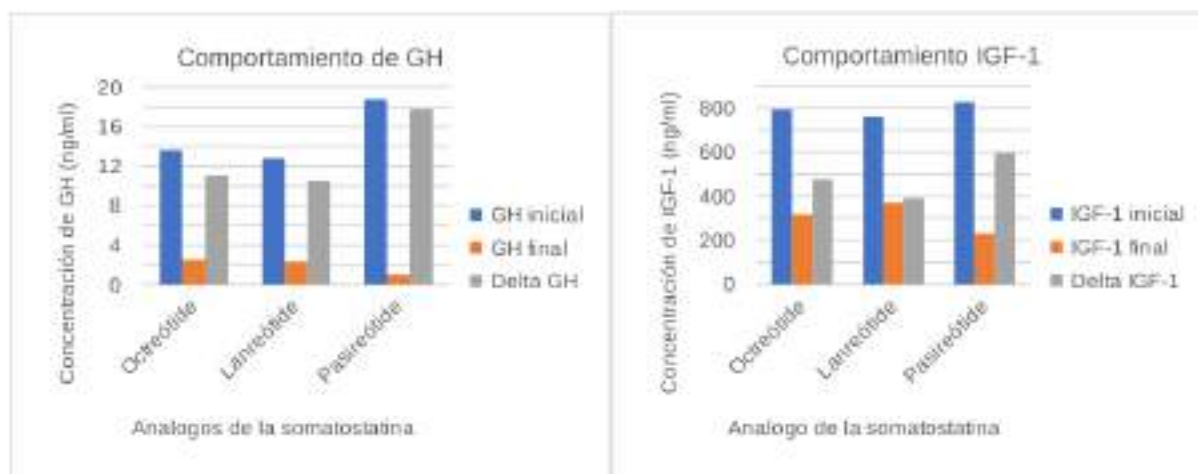


Figura 2. Comportamiento de GH e IGF-1 según el análogo de somatostatina usado

Fuente: elaboración propia.

41,6 %. La disminución del tamaño tumoral fue estadísticamente significativa tanto para lanreótide 33 % ($p= 0.00$), pasireótide 35,7 % ($p= 0,041$) y octreótide 45,5 % ($p= 0,002$).

Control bioquímico

Sólo un paciente del grupo de pasireótide alcanzó remisión a los 6 meses, lo que constituye el 33 % de su grupo (1 de 3 pacientes); mientras que 8 pacientes (27,6 %) lo hizo tras un año de tratamiento, de los cuales, 62,5 % eran mujeres y el 37,5 % se encontraban recibiendo pasireótide. El porcentaje restante pertenecían al grupo de lanreótide. Al año, el 66,6 % (2 de 3 pacientes) del grupo de pasireótide se encontraba en remisión. La figura 3 muestra la diferenciación de los pacientes de acuerdo con la medicación recibida, con el porcentaje respecto a la cantidad de pacientes pertenecientes al grupo, no total.

Discusión

En este estudio se encontró un descenso en los niveles de GH <de 1ng/ml y de IGF-1 en rango de normalidad para edad y sexo en el 27,6 % de los pacientes en la cohorte estudiada. Esta tasa de respuesta bioquímica es concordante con la descrita en la literatura, en la que el uso de análogos de somatostatina de primera generación como octreótide y lanreótide oscilan entre 17 y 84 % de los casos (21).

La disminución del tamaño tumoral en el presente estudio fue significativa, alcanzando una reducción >20 % en el 100 % de casos, una proporción mayor a la reportada en otras series donde fluctúa entre 54 y 75 % (22).

Portocarrero-Ortiz *et al* (23), en el registro Mexicano de acromegalia, reportaron que el 51 % de los pacientes fueron mujeres, hallazgos muy similares a nuestro estudio. El promedio de edad en nuestra serie fue de 54,8 años, lo cual es discordante con otros reportes, cuya media

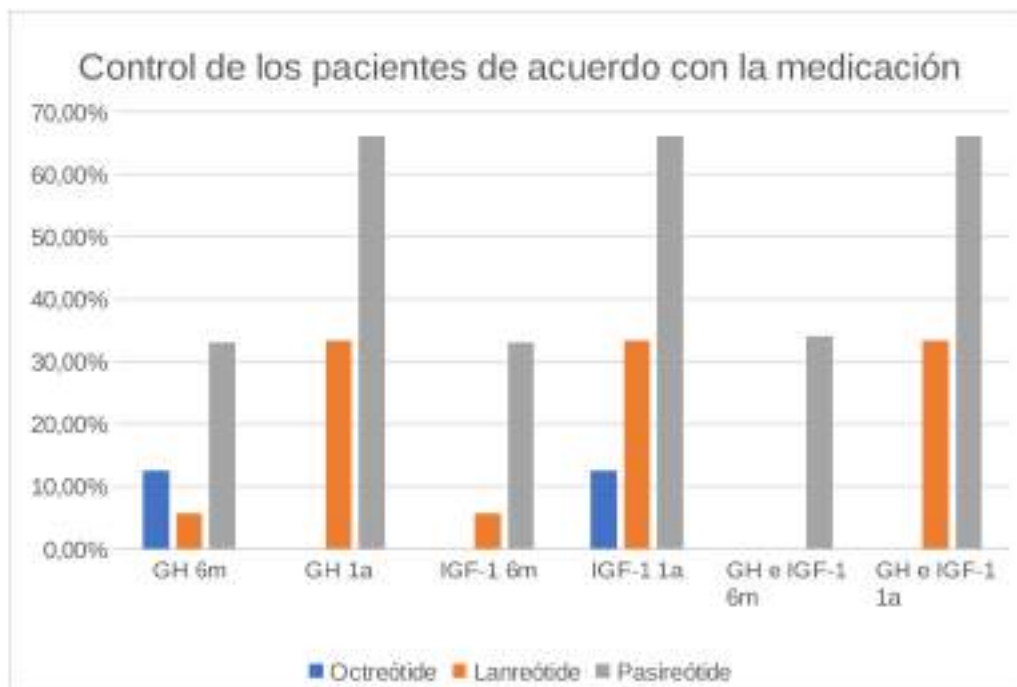


Figura 3. Control de los pacientes de acuerdo con la medicación a los 6 meses y 1 año

Fuente: elaboración propia.

de edad es menor (23, 24).

Respecto a los valores bioquímicos, la media inicial de GH en nuestra población fue mayor a la reportada por Tutunco et al. (25) con valores de IGF-1 que superan al valor promedio de los pacientes incluidos en la literatura global (14, 24, 26).

Tras un año de tratamiento, se logró el control bioquímico en el 27,6 % de los casos, lo cual es similar a lo descrito en las revisiones más recientes, en donde la implementación de análogos de somatostatina entre los pacientes que persisten con enfermedad activa tras la cirugía, induce remisión bioquímica en 30-40 % de los casos (27).

El promedio de edad de quienes alcanzaron control bioquímico fue de 57,6 años, con una predominancia de remisión entre el género femenino. Lo anterior

está en concordancia con lo descrito por Fleseriu et al (15), quienes describieron al género femenino y edad avanzada como factores que predicen adecuada respuesta bioquímica.

En el presente estudio, el grupo del pasireótide logró un control bioquímico en un 66 % de pacientes, hallazgo explicado desde el punto de vista farmacológico por la mayor afinidad a los receptores SSTR1 Y STTR5 (12–14). Cabe resaltar que este grupo fue subrepresentado en nuestra población, pues contaba con sólo 3 pacientes, lo que limitó los análisis comparativos, y explica el hecho de que no se encontraran diferencias estadísticamente significantes. Se podría sugerir, que puede haber una mejor respuesta con los análogos de somatostatina de segunda generación, lo

cual coincide con lo descrito en la literatura, en donde la proporción de pacientes que alcanza los objetivos terapéuticos fue mayor entre quienes reciben pasireótide comparado con los análogos de primera generación como el octreótide o lanreótide (22,28).

Este estudio tiene algunas fortalezas. Entre ellas, es el primer estudio realizado en Colombia que compara la efectividad de los análogos de somatostatina sobre una serie de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico. El diseño del estudio y adecuada metodología aseguran la validez interna. Entre las limitaciones se encuentran el carácter retrospectivo y la poca cantidad de pacientes en el grupo de octreótide y pasireótide que limitan la realización de análisis comparativos; así como su realización en un único centro, que puede comprometer la validez externa, aunque fue realizado en un centro de referencia regional de Colombia.

Es sabido que esta enfermedad es una entidad rara que conlleva gran morbimortalidad si no se logra un control adecuado. Su tratamiento suele ser multimodal, por lo cual, la profundización en el conocimiento de la efectividad de los distintos tipos de manejo usados permite mejorar la implementación de medidas que logren impactar sobre la calidad de vida y alcanzar los objetivos terapéuticos que han demostrado reducir complicaciones en esta patología. De igual manera, se destaca la importancia de estudios multicéntricos y con mayor número de pacientes para acercarnos a un mejor entendimiento de esta patología y el manejo más efectivo para lograr un control más adecuado.

Conclusiones

Los resultados del estudio mostraron que los análogos de somatostatina disminuyeron significativamente los niveles de GH, IGF-1 y tamaño del adenoma hipofisario en pacientes con acromegalia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación

Los autores declaran que no hubo financiación en el desarrollo de este manuscrito.

Referencias

- [1] Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CMG, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2> ↑Ver página 8
- [2] Caamaño-Villafañe P, Gill-Barreto S, Ramos-Villegas Y, Corrales-Santander H, Pacheco-Hernández A, Picón Y, et al. Acromegalia y adenomas hipofisarios: una revisión de la literatura. *Cienc e Innovación en Salud*. 2019;e76:1-9. doi: <https://doi.org/10.17081/innosa.76> ↑Ver página 8
- [3] Zahr R, Fleseriu M. Updates in diagnosis and treatment of acromegaly. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):57. doi: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>









- [//doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.57](https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.57)
 ↑Ver página 8, 9
- [4] Pérez AV, Cañón LA, Vanegas EP, Rojas W, Lammoglia J, Pautt T. Efectividad y seguridad de lanreótide y octreótido en personas con diagnóstico de gigantismo o de acromegalia. Reporte N o 106 Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. ↑Ver página 8
- [5] Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x> ↑Ver página 8
- [6] Coopmans EC, Postma MR, Wolters TLC, van Meyel SWF, Netea-Maier R, van Beek AP, et al. Predictors for remission after transsphenoidal surgery in acromegaly: a Dutch multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1783-92. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab069> ↑Ver página 9
- [7] Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-61. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5> ↑Ver página 9
- [8] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700> ↑Ver página 9
- [9] Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JAH, Trainer PJ. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: Responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(5):689-99. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12207> ↑Ver página 9
- [10] Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR® (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):859-68. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x> ↑Ver página 9
- [11] Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: Results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282-90. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3318> ↑Ver página 9
- [12] Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480> ↑Ver página 9, 14
- [13] Ben-Shlomo A. Pharmacotherapy for acromegaly. Future role for <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- pasireotide? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):35-41. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.004> ↑Ver página 9, 14
- [14] Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X) ↑Ver página 9, 14
- [15] Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1-13. doi:<https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7> ↑Ver página 9, 14
- [16] Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, Tartaglione T, Bima C, Vita MG, et al. Acromegaly can be cured by first-line pasireotide treatment? *Endocrine.* 2019;64(1):196-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01874-4> ↑Ver página 9
- [17] Resmini E, Dadati P, Ravetti JL, Zona G, Spaziante R, Saveanu A, et al. Clinical case seminar: Rapid pituitary tumor shrinkage with dissociation between antiproliferative and antisecretory effects of a long-acting octreotide in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1592-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2084> ↑Ver página 10
- [18] Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Doga M, Sorvillo F, et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR® on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):65-71. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01438.x> ↑Ver página 10
- [19] Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3746-56. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0941> ↑Ver página 10
- [20] Ghajar AA, Jones P, Guarda FJ, Faje A, Nicholas A, Miller KK, et al. Biochemical control in acromegaly with multimodality therapies: outcomes from a pituitary center and changes over time. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e532-e543. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz187> ↑Ver página 10
- [21] Öberg K, Lamberts SWJ. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: Past, present and future. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(12):R551-66. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0151> ↑Ver página 13
- [22] Chin SO, Ku CR, Kim BJ, Kim SW, Park KH, Song KH, et al. Medical treatment with somatostatin analogues in acromegaly: Position statement. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Endocrinol Metab. 2019;34(1):53-9. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.53> ↑Ver página 13, 15
- [23] Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican acromegaly registry: Clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3997-4004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937> ↑Ver página 13, 14
- [24] Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary.* 2015;18(3):385-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0585-6> ↑Ver página 14
- [25] Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary.* 2012;15(3):398-404. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0335-y> ↑Ver página 14
- [26] Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):282-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02878.x> ↑Ver página 14
- [27] Kyriakakis N, Seejore K, Hanafy A, Murray RD. Management of persistent acromegaly following primary therapy: The current landscape in the UK. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3(3):1-9. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.158> ↑Ver página 14
- [28] Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: Crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0096-8> ↑Ver página 15

Artículo original

Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de una consulta especializada

Melissa Alejandra Melo Polo ¹, Darío Arturo de la Portilla Maya ¹, José Arnoby Chacón Cardona ¹, Juliana Andrea Guapacha Ramírez ², Andrés Camilo Rincón Betancur ³, Daniel Alberto Hincapié Cordoba ⁴ y Germán Camilo Giraldo González ⁵

¹Universidad de Caldas, Manizales (Caldas), Colombia.

²Hospital de Caldas, Manizales (Caldas), Colombia.

³Hospital Departamental Universitario Santa Sofía, Manizales (Caldas), Colombia.

⁴Centro Cardiológico Todo por el Corazón, Manizales (Caldas), Colombia.

⁵Departamento de Investigaciones, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Cómo citar: Melo Polo M, Portilla Maya A, Chacón Cardona JA, Guapacha-Ramírez J, Rincón-Betancur A, Hincapié-Cordoba DA. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de una consulta especializada. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e664. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.664>

Recibido: 15/Jul/2020

Aceptado: 22/Mar/2021

Publicado: 20/Sep/2021

Resumen

Contexto: La hiperglucemia crónica ha sido vinculada al desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, por eso una de las intervenciones principales es mantener un control glucémico apropiado para cada paciente. A pesar de esto, la información al respecto continúa siendo limitada.

Objetivo: Describir el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus y explorar su comportamiento con base en otras variables clínicas.


Metodología: Evaluación de una cohorte de pacientes diabéticos de una consulta de endocrinología, evaluados desde enero del 2014 a diciembre del 2018 en Manizales, Colombia. Se hizo un análisis descriptivo de variables sociodemográficas y clínicas. Los datos fueron recolectados de las historias clínicas y las características fueron analizadas mediante frecuencias y promedios.

Resultados: De los 661 pacientes, el 27 % de los DM1 (diabetes mellitus tipo 1) y el 47,7 % de los DM2 (diabetes mellitus tipo 2) tenían un control glucémico adecuado. Al valorar la duración de la enfermedad, el mayor porcentaje de DM1 con un control glucémico adecuado (42 %) tenía un diagnóstico reciente (menos de cinco años) al igual que en los DM2 (41 %).

En cuanto a las complicaciones microvasculares, la presentación más frecuente fue la neuropatía periférica en ambos grupos de diabéticos que tenían un buen control glucémico (8 % de los DM1 y 12 % de los DM2); de las complicaciones macrovasculares solo hubo un caso de EAP en los DM1 en el grupo de un control glucémico inadecuado, mientras que en los DM2 el 9,7 % de pacientes con un control glucémico adecuado tenía registro de enfermedad arterial coronaria (EAC); finalmente al considerar el tratamiento hipoglucemiante, la terapia con insulina basal/bolo fue la más utilizada en los DM1 en ambos grupos de control glucémico, mientras que en los DM2 con un buen control glucémico las terapias más usadas fueron la metformina (6,4 %) y la metformina/IDPP4 en el 8 %.

Conclusiones: Menos de la mitad de la población del estudio tenía un control glucémico adecuado, el grupo más grande bajo esta clasificación fueron los que tenían un diagnóstico reciente. Hubo una baja frecuencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, incluso en el grupo que tenían un control glucémico inadecuado. Ambos grupos de diabéticos con un control glucémico inadecuado registraron una mayor frecuencia de hipoglucemias, demostrando que una medición de HbA1c es insuficiente para definir el control glucémico.

Palabras clave: diabetes mellitus, control metabólico, hemoglobina glicosilada A, complicaciones diabéticas, agentes hipoglucemiantes.

 **Correspondencia:** Melissa Melo, Universidad de Caldas, Cra. 25 No. 48-57, oficina Telesalud, Manizales (Caldas), Colombia.

Glycemic control in patients with diabetes mellitus from a specialized practice

Abstract

Background: Chronic hyperglycemia has been linked to the development of acute and chronic complications, so one of the primary interventions is to maintain appropriate glycemic control for each patient. Despite this, information on the matter continues to be limited.

Objective: To describe glycemic control in patients with diabetes mellitus and explore their behavior based on other clinical variables.

Methodology: Evaluation of a cohort of patients with diabetes from an endocrinology practice, assessed from January 2014 to December 2018 in the city of Manizales, Colombia. A descriptive analysis of sociodemographic and clinical variables was made. Data was collected from medical records, and characteristics were analyzed using frequencies and averages.

Results: Of the 661 patients, 27 % of DM1 (type 1 diabetes mellitus) and 47.7 % of DM2 (type 2 diabetes mellitus) had adequate glycemic control; when assessing the duration of the disease, the highest percentage of DM1 with adequate glycemic control (42 %) had a recent diagnosis (less than five years) as in DM2 (41 %). In terms of microvascular complications, the most frequent event was peripheral neuropathy in both groups of patients with diabetes with good glycemic control (8 % of DM1 and 12 % of DM2). Of the macrovascular complications there was only 1 case of PAD in DM1 in the group with inadequate glycemic control while in DM2 9.7 % of patients with adequate glycemic control had a record of CAD (coronary artery disease). Finally, when considering hypoglycemic treatment, basal/bolus insulin therapy was the most used in DM1 in both glycemic control groups; and DM2 with good glycemic control, the most used therapies were metformin (6.4 %) and metformin/IDPP4 in 8 %.

Conclusions: Menos de la mitad de la población del estudio tenía un control glucémico adecuado, el grupo más grande bajo esta clasificación fueron los que tenían un diagnóstico reciente. Hubo una baja frecuencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, incluso en el grupo que tenían un control glucémico inadecuado. Ambos grupos de diabéticos con un control glucémico inadecuado registraron una mayor frecuencia de hipoglucemias, demostrando que una medición de HbA1c es insuficiente para definir el control glucémico.

Keywords: diabetes mellitus, control metabólico, hemoglobina glicosilada A, complicaciones diabéticas, agentes hipoglucemiantes.

Destacados

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no tienen un adecuado control glucémico.

No hubo una gran frecuencia de complicaciones macrovasculares en ambos grupos de pacientes con diabetes.

En los sujetos con diabetes tipo 1 hubo mayor tasa de hipoglucemias en aquellos con una hba1c menor a 7 %.

Introducción

La diabetes se encuentra entre las 10 principales causas de muerte en el mundo y junto con las otras tres principales enfermedades no transmisibles (enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer) representan más del 80 % de todas las muertes prematuras (1). Su patogénesis tiene como producto final la hiperglucemia crónica, la cual ha sido vinculada al desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, impactando en la morbilidad y mortalidad de los diabéticos (2), a partir de esto, surgen estrategias de reducción de riesgo multi-

factoriales que buscan controlar factores comportamentales y metabólicos.

Una de las herramientas disponibles y que incide en los resultados como predictor de desenlaces es la HbA1c, con base en ciertos puntos de corte se permite definir si cada paciente tiene un control glucémico adecuado o no.

En términos generales, las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) han establecido como meta un nivel de HbA1c ≤ 7 , teniendo en cuenta que este objetivo es apropiado para pacientes de reciente diagnóstico, sin complicaciones conocidas y con larga esperanza de vida (3,

4). No obstante, a pesar de las recomendaciones de la literatura médica acerca de los niveles óptimos de HbA1c, no se tiene conocimiento sobre el grado de control glucémico de los pacientes con diabetes en Manizales.

Esta investigación busca una aproximación sobre este aspecto al describir el control glucémico en términos de HbA1c y el comportamiento de otras variables clínicas en pacientes diabéticos de una consulta especializada de endocrinología, durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2018.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 y tipo 2 que asistieron a una consulta externa de endocrinología en la ciudad de Manizales en el periodo comprendido entre enero del 2014 hasta diciembre del 2018. Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta fueron: 12 meses de diagnóstico como mínimo de la enfermedad y que tuvieran dentro de la historia clínica la información requerida contemplada dentro de las variables, se excluyeron aquellas historias que no tenían la información completa.

Se consideró importante agrupar ciertas variables para facilitar el análisis, entre ellas: la edad (clasificación según las categorías definidas por la OMS), la duración de la enfermedad (a través de una clasificación específica, teniendo en cuenta periodos de cinco años, partiendo de que la duración mínima de la enfermedad era de al menos un año) y el índice de masa corporal (por los grupos establecidos por la OMS).

Las complicaciones microvasculares fue-

ron incluidas según la definición de la ADA y las complicaciones macrovasculares se tuvieron en cuenta si fueron presentadas posterior al diagnóstico de la diabetes *mellitus*. Frente a esto se tomaron varias consideraciones para recolectar la mayor cantidad de datos y no excluir información contenida en las historias clínicas, como se detalla a continuación:

En relación con la retinopatía diabética, se tomó como presente cuando había reporte en la historia clínica confirmada por la especialidad de oftalmología. De los pacientes con enfermedad renal diabética, se consideró positivo el diagnóstico si estaba reportado en la historia clínica o si había evidencia de dos reportes positivos de albuminuria por los métodos avalados por la ADA (proteinuria 24 h, relación A/C).

Para el abordaje de la neuropatía diabética se consideró importante diferenciar las neuropatías periféricas de otras neuropatías diabéticas, como gastroparesia, disfunción eréctil/eyaculación retrógrada, vejiga neurogénica y disautonomía diabética; fuera de esto se tomaron también los pacientes que reportaban síntomas en la historia clínica, sugestivos de neuropatía, y que no habían sido evaluados clínicamente por pruebas diagnósticas como la electromiografía (EMG).

Al momento de incluir la variable de hipoglucemia se tomaron en cuenta aquellos valores de glucemia que se encontraban por debajo de los 70 mg/dL o que aparecían descritos como tal en la historia clínica; además se consideraron aquellos reportes que pasaban el umbral de los 55 mg/dL o que necesitaban de la ayuda de otra persona para corregirlos y se clasificaron

como hipoglucemias severas. En relación con la HbA1c, se crearon dos grupos con base en los valores de A1C, así los que tenían una HbA1c menor al 7% estaban en la categoría de un adecuado control glucémico y los que tenían un valor superior a este se clasificaron como un control glucémico inadecuado, teniendo en cuenta la definición propuesta por la ADA.

Se realizó una búsqueda sistemática teniendo como base los códigos CIE-10 relacionados con diabetes, se obtuvieron 3093 registros de historias clínicas, de los cuales 2238 se encontraban repetidos entre los diferentes códigos diagnósticos. De las 855 historias restantes, 57 correspondían a diagnósticos de prediabetes, 10 no tenían diagnóstico de diabetes *mellitus*, 53 no tenían ningún valor reportado de HbA1c, 61 no tenían el tiempo de evolución de la enfermedad y 13 no se encontraban en el sistema operativo donde se registraban las historias clínicas, por lo que estas 194 historias se excluyeron de la población del estudio. La muestra final para analizar fue de 661 historias clínicas de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

La recolección de la información se hizo mediante una base de datos diseñada en Excel, la cual era diligenciada por los investigadores y se procesó en el programa estadístico Epi Info 3.5 de la OMS. Se realizó un análisis descriptivo univariado mediante frecuencias y promedios. El análisis bivariado tuvo en cuenta la variable dependiente HbA1C como indicativo de control glucémico y su relación con cada variable independiente mediante la razón de prevalencias.

El proyecto fue aprobado por el comité

de ética de la Universidad de Caldas y es considerado de riesgo mínimo según la resolución 8430 de Colombia.

Resultados

De los 97 pacientes con DM1, el 26,8% tenía un adecuado control glucémico con una HbA1c menor a 7%, mientras que el 47,7% de los DM2 tenía una HbA1c bajo este rango (tabla 1); la neuropatía periférica fue la complicación microvascular más frecuente en el grupo de DM1 y DM2 (figura 2) con un control glucémico adecuado, presentándose en aquellos que tenían más de diez años de evolución de la diabetes (7,7% de los DM1 y 11,9%); mientras que en aquellos que tenían un control inadecuado por HbA1c, la nefropatía diabética fue más prevalente en el 7,04% de los DM1 (figura 1) y la neuropatía diabética fue reportada en más pacientes DM2 (24,1%) (figura 3), al ver la presentación de estas complicaciones y teniendo en cuenta la duración de la enfermedad, en los DM1 los casos se presentaron en aquellos con más de quince años de duración y en los DM2 la distribución de casos mantuvo un porcentaje similar en los grupos de cinco a diez, de diez a quince y más de quince años de duración de la diabetes; ningún paciente con DM1 y un control glucémico adecuado presentó alguna de las complicaciones macrovasculares evaluadas y solo hubo un registro de enfermedad arterial periférica (EAP) en un paciente con un control inadecuado y más de quince años de duración de la diabetes, en los DM2 la EAC fue la más registrada en ambos grupos de control glucémico (9,7% con una HbA1c menor a 7% y 11,9% con una HbA1c mayor

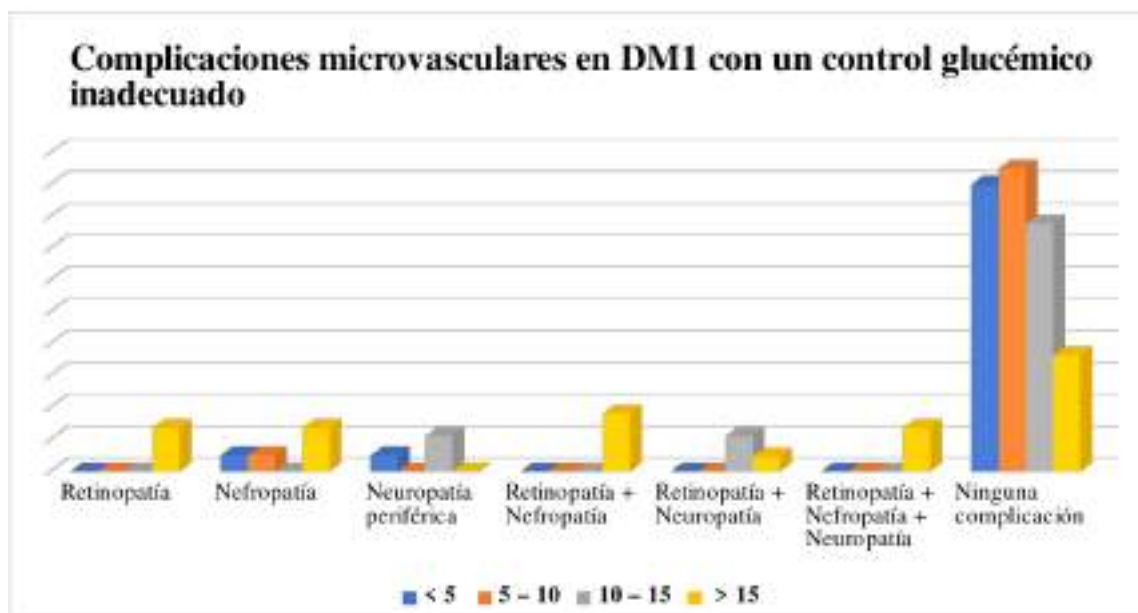


Figura 1. Pacientes con DM tipo 1 con niveles de HbA1c mayores al 7 %, distribuidos según la frecuencia de complicaciones microvasculares teniendo en cuenta la duración de la diabetes

Fuente: los autores.

a 7 %) y en cuanto al tiempo de duración de la diabetes, el mayor número de pacientes estuvo agrupado en aquellos con más de quince años de evolución de la enfermedad (figuras 4 y 5).

El medicamento más utilizado en un esquema de monoterapia fue la metformina en ambos grupos de control glucémico (6,4 % de los que tenía una HbA1c menor al 7 % y 29 % de los que tenía una A1C mayor al 7 %); de los que estaban en terapia dual la combinación más usada fue la metformina/IDPP4 (8 % de los que tenía una HbA1c menor al 7 % y 12 % de los que tenía una A1C mayor al 7 %); la terapia con metformina/agonista GLP1/insulina basal fue la más frecuente en los DM2 con terapia triple y de este subgrupo de pacientes hubo un mayor porcentaje que tenía un control glucémico inadecuado (11,2 %).

Al revisar el porcentaje de hipoglucemias reportado con base en el control glucémico, se encontró que las hipoglucemias no severas fueron las más registradas en los DM1, tanto con un control glucémico adecuado como inadecuado (61,54 % con una HbA1c \leq 7 % y 43,66 % con una HbA1c $>$ 7 %), a diferencia de los pacientes con DM2 donde aquellos que tenían tanto un buen control glucémico como un mal control no presentaron ningún evento de hipoglucemia (23,42 % con una HbA1c \leq 7 % y 35,59 % con una HbA1c $>$ 7 %) (figura 6). Como dato adicional, hubo un porcentaje importante de pacientes que no aportaron registros de glucometrías y que eran usuarios de insulina, este grupo fue mayor en los DM2 que tenía un buen control glucémico (60,22 %) (figura 6).

Tabla I. Descripción de las características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, A/C, albumina/creatinina.

Características	DM tipo 1 (%) n = 97	DM tipo 2 (%) n = 564
Sexo		
Femenino	50 (51,5)	339 (60,1)
Masculino	47 (48,5)	225 (39,9)
Edad		
Adolescente	11 (11,3)	0
Adulto joven	47 (48,4)	1 (0,2)
Adulto	36 (37,1)	211 (37,4)
Anciano	3 (3,1)	352 (62,4)
Índice de masa corporal		
Bajo peso	3 (3,1)	4 (0,8)
Normal	60 (61,9)	129 (22,9)
Sobrepeso	26 (26,8)	213 (37,8)
Obesidad I	6 (6,2)	143 (25,4)
Obesidad II	2 (2,1)	56 (9,9)
Obesidad III	0	11 (2,0)
Sin datos	0	8 (1,4)
Duración de la enfermedad		
1 - 5 años	31 (32,0)	173 (30,7)
6 - 10 años	24 (24,7)	140 (24,8)
11 - 15 años	14 (14,4)	95 (16,8)
>15 años	28 (28,9)	156 (27,7)
Complicaciones microvasculares		
Retinopatía	15 (15,5)	84 (14,9)
Enfermedad renal diabética	14 (14,4)	111 (19,7)
Proteinuria orina 24 h positiva	4 (4,1)	33 (5,9)
Relación A/C positiva	2 (2,1)	12 (2,1)
Neuropatía periférica	11 (11,3)	164 (29,1)
Otra neuropatía diabética	1 (1,0)	2 (0,4)
Complicaciones macrovasculares		
Enfermedad coronaria	0	73 (12,9)
Enfermedad cerebrovascular	0	23 (4,1)
Enfermedad arterial periférica	1 (1,0)	23 (4,1)
Amputación	0	9 (1,6)
Categorías de tratamientos		
Monoterapia	89 (91,8)	223 (39,6)
Terapia dual	8 (8,2)	188 (33,3)
Terapia triple	0	153 (27,1)
Control glucémico		
Adecuado (A1C ≤ 7 %)	26 (26,8)	269 (47,7)
Inadecuado (A1C > 7 %)	71 (73,2)	295 (52,3)

Fuente: los autores.

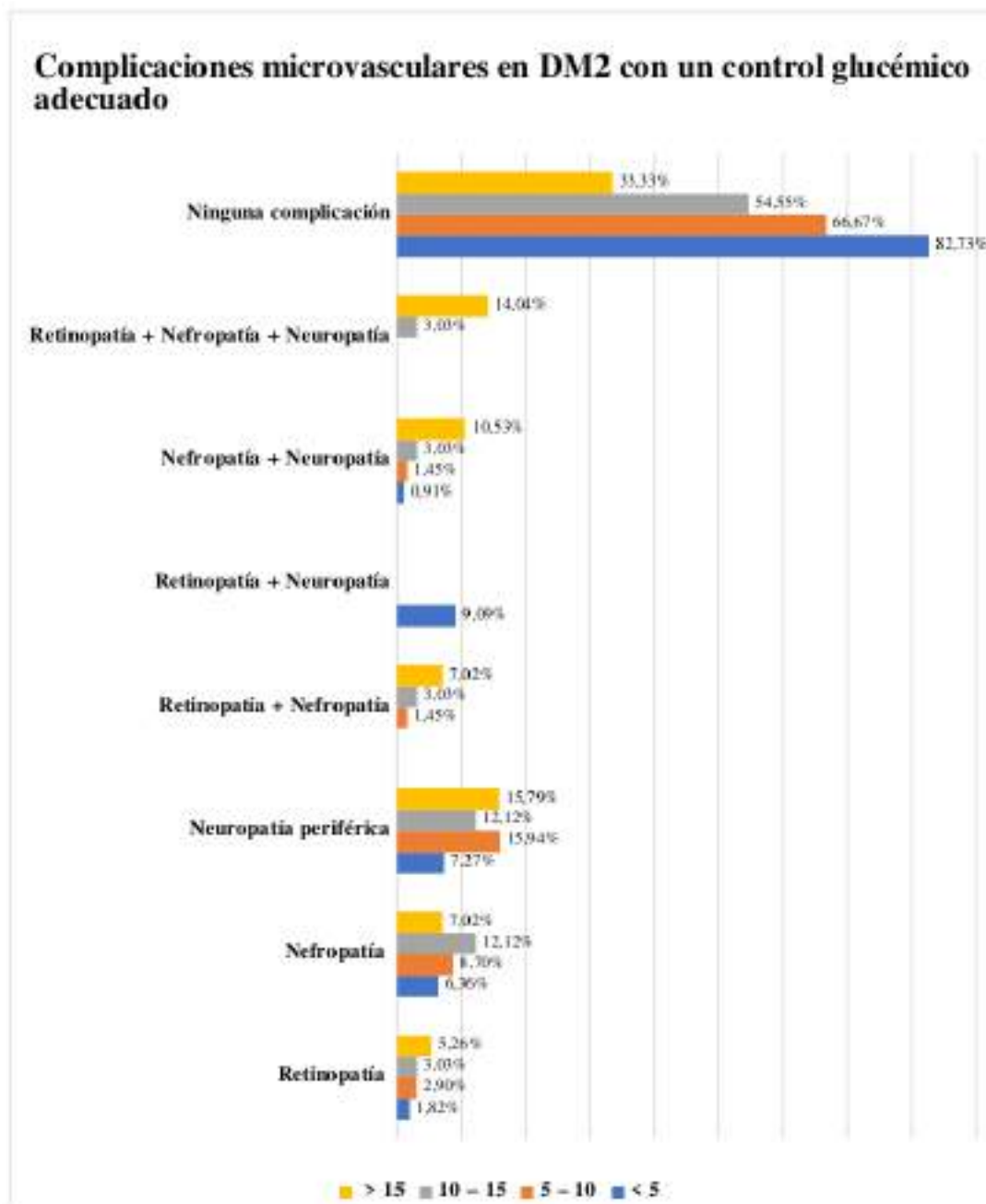


Figura 2. Pacientes con DM tipo 2 con niveles de HbA1c menores al 7%, distribuidos según la frecuencia de complicaciones microvasculares y la duración de la diabetes *mellitus*

Fuente: los autores.

Discusión

Con respecto al control glucémico, la mayoría de los estudios adoptan un valor

de HbA1c menor al 7% en adultos no gestantes como meta general, el cual es considerado como apropiado y razonable para la mayoría de la población; aunque hay

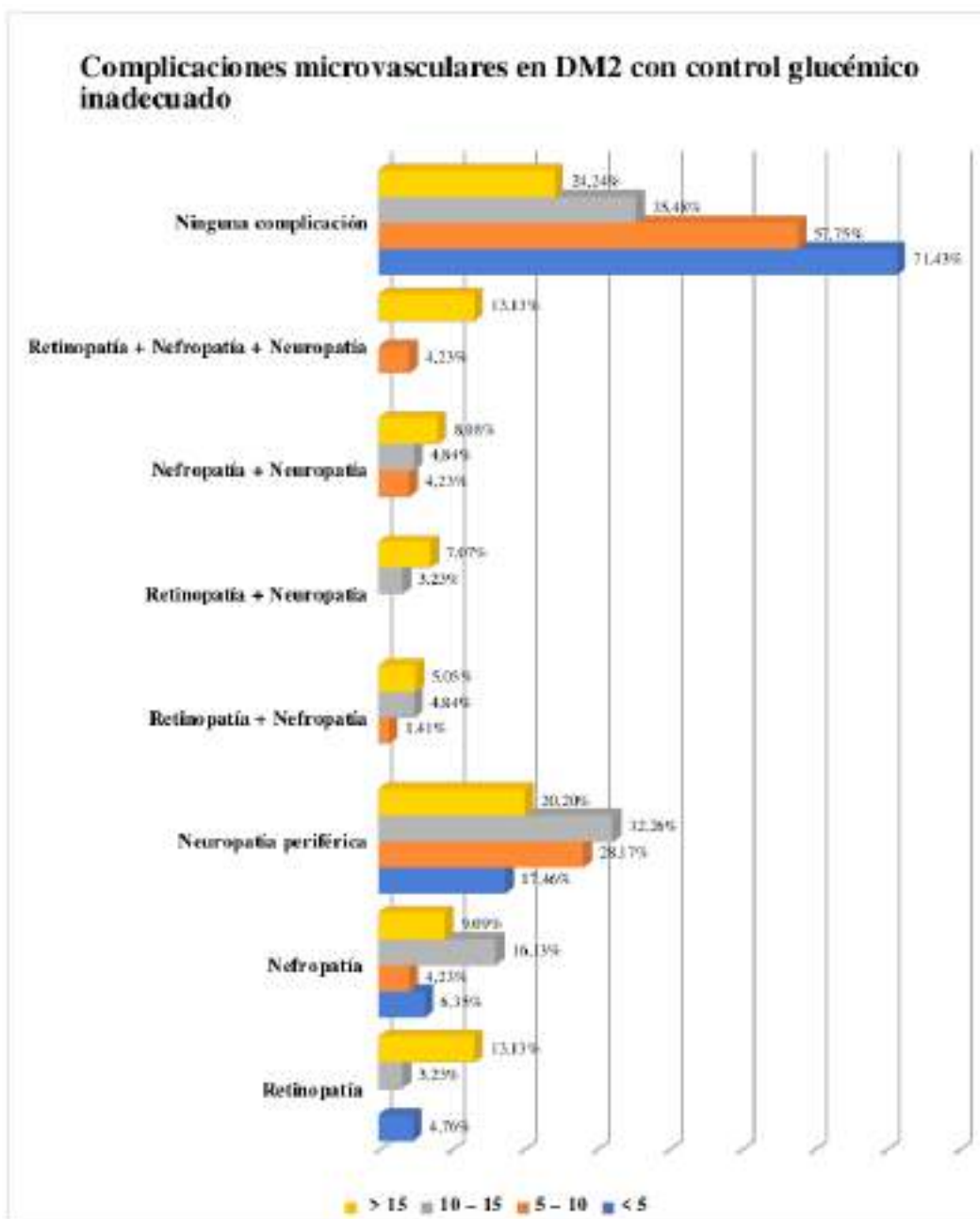


Figura 3. Pacientes con DM tipo 2 con niveles de HbA1c mayores al 7 %, distribuidos según la frecuencia de complicaciones microvasculares y la duración de la diabetes *mellitus*

Fuente: los autores.

subgrupos especiales en los que se pueden tomar rangos más estrictos de control o más laxos según sea la condición del paciente (4–8).

Al comparar estas recomendaciones con la publicación de estudios nacionales los resultados son diversos, ya que las metas glucémicas cambian con base al año



Figura 4. Pacientes con DM tipo 2 con niveles de HbA1c menores al 7 %, distribuidos según la frecuencia de complicaciones macrovasculares y la duración de la diabetes *mellitus*.

ACV: enfermedad cerebrovascular, **EAP:** enfermedad arterial periférica, **EAC:** enfermedad coronaria.

Fuente: los autores.



Figura 5. Pacientes con DM tipo 2 con niveles de HbA1c mayores al 7 %, distribuidos según la frecuencia de complicaciones macrovasculares y la duración de la diabetes *mellitus*

Fuente: los autores.

de publicación por lo que comparar estas poblaciones no fue posible. Por ejemplo, en un estudio realizado en una EPS de la

ciudad de Cartagena (9), se consideró un control glucémico adecuado cuando la A1C era menor o igual a 6,5 %, aceptable entre

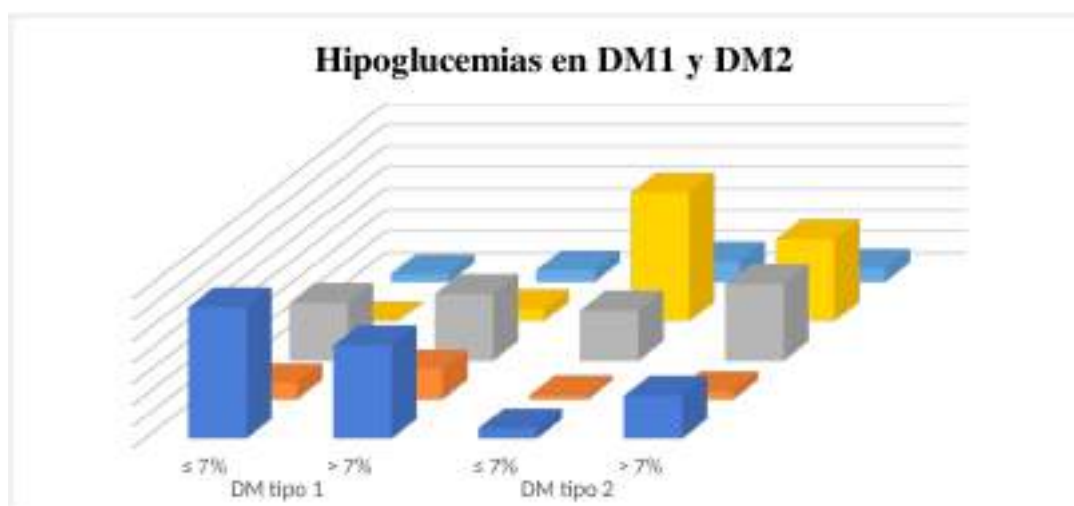


Figura 6. Porcentaje de hipoglucemias severas y no severas en pacientes diabéticos, distribuidos de acuerdo con su control glucémico

Fuente: los autores.

6,5 y 8 % o inadecuado cuando este valor era mayor a 8 %, mostrando en los resultados que más de la mitad de esta población mantenía un control adecuado ($HbA1c < 6,5 \%$).

Otro estudio nacional importante que incluía una gran cohorte de pacientes que asistían a los programas de atención al diabético de varias IPS de la ciudad de Medellín, publicado por Villegas (10), reportó que el 42,8 % del total de la población estudiada presentó valores de $HbA1c$ por debajo de 7 %. Al ver los resultados de este estudio en términos generales, más de la mitad de todos los pacientes tenía mal control glucémico ($HbA1c > 7 \%$) incluso al diferenciar cada tipo de diabetes se mantuvo esta tendencia.

Por otro lado, al revisar el comportamiento del control glucémico con base en las distintas variables clínicas, se observaron datos importantes que vale la pena resaltar, por ejemplo, se encontró que los

DM1 que pertenecían al grupo etario de los adultos fueron los que tuvieron un buen control glucémico, este hallazgo fue distinto en los DM2, donde los ancianos fueron los que representaron en mayor medida ambos grupos de control y esto pudo incidir en las metas glucémicas de cada paciente al tener en cuenta otras variables de fragilidad (11).

Con relación al tiempo de evolución de la enfermedad, como era de esperarse los pacientes que tenían un diagnóstico reciente (menos de cinco años) fueron los que registraron un mayor control glucémico adecuado, comparado con los que tenían más de quince años de evolución de la enfermedad y que correspondían al grupo más grande de pacientes con un mal control glucémico, este hallazgo fue igual en ambos tipos de diabetes, indicando cierto grado de adherencia a la evidencia aportada por los estudios en diabetes (11–14).

Al tener en cuenta las complicaciones crónicas, llama la atención que hubo un bajo

registro, incluso en los que tenían un mal control glucémico, esto fue más evidente en los DM1, donde aproximadamente las $\frac{3}{4}$ partes de los que tenían mayor tiempo de evolución de la diabetes no tenían registro de complicaciones microvasculares y aunque en el grupo de los DM2 la proporción no fue tan amplia con respecto a estos eventos, sí hubo una diferencia importante con las complicaciones macrovasculares, ya que en los DM1 solo hubo un registro de EAP, mientras que en los DM2 se reafirmó que la EAC continúa siendo la principal causa de morbilidad; de igual manera hay que tener en cuenta que las complicaciones macrovasculares solo se incluyeron después del diagnóstico de la diabetes, lo que pudo comprometer el número de eventos excluyendo el periodo de disglucemia asintomático propio de la fisiopatología de la enfermedad.

Otro punto que cabe resaltar es el bajo registro de los métodos avalados por las guías para determinar la presencia de enfermedad renal diabética (proteinuria 24 horas y relación A/C), aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes venían remitidos de otras consultas especializadas, donde probablemente se lleve el control de estos resultados.

Otra de las complicaciones descritas fue la presencia de hipoglucemias, en relación a esto hubo resultados significativos en ambos grupos de control glucémico, ya que los DM1 que tenían un control glucémico adecuado fueron los que reportaron mayores de tasas de hipoglucemias no severas, y en el caso de las clasificadas como "severas" fueron mayores en el grupo con un mal control glucémico, esto fue diferente en los

DM2, ya que tanto las hipoglucemias no severas como las severas fueron superiores en el grupo que tenía un mal control, apoyando la teoría de que la medición de la HbA1c constituye una herramienta insuficiente para determinar todo el control glucémico de un paciente diabético y resaltando la importancia de otros abordajes como la variabilidad glucémica en el control de la enfermedad (15–18).

Finalmente y al revisar el tratamiento farmacológico, en los DM1 cabe resaltar que todos los pacientes que estaban sin terapia farmacológica tenían un control glucémico adecuado, lo que podría corresponder al periodo de luna de miel de la enfermedad y a la reserva de células beta, además el uso de bomba de insulina fue también superior en este grupo de buen control glucémico, confirmando los beneficios de este tipo de terapia respecto a la disminución de la dosis total diaria de insulina, menor tasa de hipoglucemias, entre otras (19).

Otro dato sobresaliente corresponde al uso terapias distintas a la insulina en los DM1 como parte de un manejo dual, este tipo de esquemas fue más frecuente en aquellos que tenían un mal control glucémico. Al momento de revisar la evidencia frente al uso de terapia combinada en DM1, existen varios estudios clínicos que reportan reducciones significativas en la HbA1c, sobre todos en el caso de metformina (cambios de A1C -1% a $+0,4\%$), además de un beneficio adicional sobre la reducción en la dosis total diaria de insulina (20). En relación al uso de IDPP4 en DM1, también se ha mostrado una disminución en los requerimientos de insulina y en los niveles de A1C con diferencias estadísticamente

significativas y, en este caso, la sitagliptina y la vildagliptina han sido las más estudiadas (20), aunque respecto a estos resultados falta evidencia que apoye estas recomendaciones.

Un punto a resaltar con base a los DM2 es que en los pacientes que tenían un inadecuado control glucémico, las terapias con insulina fueron más frecuentes, tanto en esquemas de monoterapia, terapia dual o triple, y aunque dentro de los artículos publicados a nivel nacional no hay descripciones que realicen esta aproximación acerca de terapias hipoglucemiantes y control glucémico, cabe citar un estudio realizado en el Hospital Universitario de San Ignacio de la ciudad de Bogotá (21), donde se evidenció una relación inversa entre el grado de complejidad del tratamiento y el control glucémico (a mayor complejidad, menor control), indicando que la instauración de estos tratamientos eran el resultado de la falta de control y no como intervención preventiva.

Conclusión

Un menor porcentaje de pacientes con DM1 tuvo un control glucémico adecuado, independiente de la duración de su enfermedad, aunque también cabe resaltar que el registro de complicaciones microvasculares y macrovasculares fue bajo, esta tendencia no se mantuvo en los DM2 donde aproximadamente la mitad tuvo un control glucémico adecuado.

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la causa de mayor morbilidad en los pacientes con diabetes. En relación con la terapia farmacológica, se observa

una adherencia a las recomendaciones aportadas por las guías de manejo. Finalmente, se observó un gran reporte de hipoglucemias en el grupo de los DM1, siendo mayor en aquellos que se encontraban en metas glucémicas, mientras que en el grupo de los DM2 los porcentajes mayores de hipoglucemia se presentaron en aquellos con una HbA1c fuera de rangos.

Agradecimientos

Agradecemos a cada uno de los integrantes de este equipo de investigación, al centro ambulatorio de endocrinología del doctor Darío Arturo de la Portilla y a su personal profesional que colaboraron para la realización de este trabajo.

Declaración de fuentes de financiación

La financiación del estudio fue realizada por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen posibles conflictos de interés.

Referencias

- [1] Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID. 8th. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes; 2017. [↑Ver página 21](#)
- [2] Aschner P, Muñoz O, Girón D, Milena-García O, Fernández-Ávila

- D, Casas L, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 en la población mayor de 18 años. *Colomb Médica*. 2016;47(2):109-31. doi: <https://doi.org/10.25100/cm.v47i2.2207> ↑Ver página 21
- [3] Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the carmela study. *Diabet Med*. 2009 sept.;26(9):864-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02795.x> ↑Ver página 21
- [4] American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 en.;42(supl. 1):S34-45. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S004> ↑Ver páginas 21, 27
- [5] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 en.; 42(supl. 1):S124-38. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S011> ↑Ver página 27
- [6] Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 jul. 30; 1:15018. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18> ↑Ver página 27
- [7] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 en.;40(1):136-54. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2042> ↑Ver página 27
- [8] Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2008;358:2633-35. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe0803831> ↑Ver página 27
- [9] Alayón N. Control metabólico y factores biopsicológicos y socioeconómicos de adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos, usuarios de Coomeva, sede manga, Cartagena, Colombia, 2006 [tesis de maestría]. [Barranquilla]: Uninorte; 2007. 189 p. ↑Ver página 28
- [10] Villegas-Perrasse A, Abad SB, Faciolince S, Hernández N, Maya C, Parra L, et al. El control de la diabetes *mellitus* y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001-2003. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20(6):393-402. doi: <https://doi.org/10.1590/S1020-49892006001100005> ↑Ver página 29
- [11] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 en.;42(supl. 1):S61-70. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S006> ↑Ver página 29

- [12] Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Backlund J, Genuth S, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169:1307. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.193> ↑Ver página 29
- [13] Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine R, Bracco O, et al. Survival as a function of HbA (1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61969-3) ↑Ver página 29
- [14] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews D, Neil A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470> ↑Ver página 29
- [15] Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 mzo; 7(3):221-30. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0) ↑Ver página 30
- [16] Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term glycaemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2015 dic.;38(12):2354-69. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1188> ↑Ver página 30
- [17] Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in Devote: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (Devote 2). *Diabetología.* 2018;61:48-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4423-z> ↑Ver página 30
- [18] Tseng JY, Chen HH, Huang KC, Hsu SP, Chen CC. Effect of mean HbA1c on the association of HbA1c variability and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2020 en. 5;22(4):680-7. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13951> ↑Ver página 30
- [19] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 en.;43(supl. 1):S98-110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009> ↑Ver página 30
- [20] DeGeeter M, Williamson B. Alternative agents in type 1 diabetes in addition to insulin therapy: metformin, alpha-glucosidase inhibitors, pioglitazone, GLP-1 Agonists, DPP-IV inhibitors, and SGLT-2 inhibitors. *J Pharm Pract.*

2016 abr.;29(2):144-59. doi: <https://doi.org/10.1177/0897190014549837>
↑Ver páginas 30, 31

[21] Alba LH, Bastidas C, Vivas JM, Gil F. Prevalencia de control glucémico y

factores relacionados en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 del Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, Colombia. Gac Méd Méx. 2009;145(6):469-74.
↑Ver página 31

Eutirox[®]

Levotiroxina Sódica



Concentraciones



dosis exacta para cada tipo de pacientes



precisión que equilibra vidas*



Escanea aquí para tener la información completa de los productos de Eutirox[®]

* Hace referencia al balance alcanzado en la TSH

Conozca más sobre Merck S.A. en www.merckgroup.com/co-es

Material promocional destinado exclusivamente a profesionales de la salud facultados para prescribir medicamentos de venta bajo fórmula médica. En forma previa a la prescripción de cualquier producto mencionado en este material usted debe consultar la información completa para la prescripción conforme la misma haya sido aprobada por las autoridades sanitarias correspondientes. Este material se entrega para efectos únicamente informativos a profesionales de la salud facultados para prescribir medicamentos de venta bajo fórmula médica. En ningún caso y bajo ninguna circunstancia debe ser utilizado o entendido como un sustituto de la decisión o consejo del profesional de la salud correspondiente. El material científico aquí referenciado se encuentra a su disposición, para solicitarlo comuníquese con el Departamento Médico de Merck S.A. por mail a maria-teresa.bedoya@merckgroup.com

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier método gráfico, electrónico y/o mecánico, sin expreso consentimiento de Merck S.A. Merck S.A. Av. Carrera 9 #101-67 Piso 5 Oficina 501 A Edificio NAOS, Bogotá D.C. CO-EUT-00063.



Revisión

Inmunosenescencia, multimorbilidad, fragilidad y COVID-19

William Arbey Gutiérrez Cortes  ¹

¹Fundación Universitaria Navarra, Neiva (Huila), Colombia.

Cómo citar: Gutiérrez-Cortes W. Inmunosenescencia, multimorbilidad, fragilidad y covid-19. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e665. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.665>

Recibido: 09/Nov/2020

Aceptado: 23/Feb/2021

Publicado: 20/Sep/2021

Resumen

Objetivo: La pandemia por el covid-19 ha causado un aumento significativo en las hospitalizaciones y muertes por neumonía con enfermedad multiorgánica. Al tener en cuenta que las personas mayores han sido las más afectadas con la pandemia y que su alta mortalidad es debido a condiciones propias de la edad avanzada como son la fragilidad, la multimorbilidad y la inmunosenescencia, se propone describir brevemente estas variables y su relación con la mortalidad.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed y Scopus, con base en artículos de inmunosenescencia, multimorbilidad, fragilidad y covid-19 en el último año. Se utilizaron los términos MeSH de alta frecuencia, los cuales fueron: coronavirus, covid-19, frailty, immunosenescence, multimorbidity, sarcopenia. Se obtuvo un total de 500 artículos, se filtró por fecha, edad, lenguaje y tipo de artículo, obteniendo 50 artículos para la revisión.

Discusión: El covid-19 representa una gran amenaza para las personas mayores. Esto es particularmente cierto en personas con fragilidad y multimorbilidad.

Conclusión: Se reconoce que la pandemia requerirá esfuerzos permanentes en un marco de tiempo incierto, por lo que diferentes autores han llamado la atención en cuatro objetivos: primero, hacer más investigación clínica en personas mayores; segundo, vinculación de geriatras para la toma de decisiones en pacientes complejos; tercero, conocimiento de las necesidades de las poblaciones vulnerables; cuarto, enfatizar en la importancia de enfoques centrados en la persona que promulgan el respeto por la autonomía, la justicia y la beneficencia.

Palabras clave: coronavirus, covid-19, frailty, immunosenescence, multimorbidity, sarcopenia.

Correspondencia: William Arbey Gutiérrez, Fundación Universitaria Navarra (Uninavarra), Calle 10 No. 6-41, Neiva (Huila), Colombia. Correo electrónico: willimedico@gmail.com

Immunosenescence, multimorbidity, frailty and COVID-19

Abstract

Objective: The COVID-19 pandemic has caused a significant increase in hospitalizations and deaths from pneumonia with multi-organ disease. Taking into account that older persons have been the most affected by the pandemic and that their high mortality is due to conditions typical of advanced age such as frailty, Multimorbidity, and Immunosenescence, the author intends to briefly describe these variables and their relationship with mortality.

Methods: A systematic search was carried out in databases such as PubMed and Scopus, based on articles on immunosenescence, multimorbidity, frailty, and COVID-19 in the last year. The high-frequency MeSH terms were used, the terms were: Coronavirus, COVID-19, Frailty, Immunosenescence, Multimorbidity, Sarcopenia. A total of 500 articles were obtained, they were filtered by date, age, language, and type of article, obtaining 50 articles for review.

Discussion: COVID-19 poses a great threat to older persons. This is particularly true in people with frailty and multimorbidity.

Conclusions: It is recognized that the pandemic will require permanent efforts in an uncertain time frame, which is why different authors have drawn attention to four objectives: first, to do more clinical research in older persons, second, to link geriatricians for decision making, third, knowledge of the needs of vulnerable populations, and fourth emphasize the importance of person-centered approaches that promote respect for autonomy, justice, and beneficence.

Keywords: Coronavirus, covid-19, frailty, immunosenescence, multimorbidity, sarcopenia.

Destacados

El 80 % de la mortalidad por COVID-19 en Colombia se presentó en personas mayores.

La alta mortalidad se debe a la edad avanzada, la fragilidad y la multimorbilidad.

La evidencia disponible sugiere la importancia de involucrar a geriatras en el manejo de estos pacientes.

La pandemia por el covid-19 ha causado un aumento significativo en las hospitalizaciones por neumonía con enfermedad multiorgánica. La infección por SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) puede ser asintomática o puede causar un amplio espectro de síntomas y sepsis potencialmente mortal (1).

Desde el primer caso en Colombia que se documentó el 6 de marzo del 2020, se inició una implementación de intervenciones para disminuir la tasa de contagios, reducir el índice reproductivo efectivo (Rt) y en consecuencia la mortalidad. Cuando se inició la cuarentena el 22 de marzo del 2020 se planteaba un escenario con un Rt de 2,28, con evidencia internacional que promediaba un Rt de 2,28 a 5,27; dicha intervención que el Gobierno presentó con el nombre de aislamiento preventivo obligatorio fue

efectiva para lograr el distanciamiento físico que llevó a una reducción significativa de casos, logrando para el 20 de julio tener un promedio nacional de Rt en 1,17 (2, 3).

Para el 22 de octubre nos acercábamos al millón de casos de covid-19 (981.700) con una mortalidad de 29.464 personas (4). La mortalidad en Bogotá, Caldas, Valle del Cauca y Antioquia es cercana al 80 % en mayores de 60 años (ver tabla I). Al tener en cuenta que las personas mayores han sido las más afectadas con la pandemia y que su alta mortalidad es debida a condiciones propias de la edad avanzada, como son la fragilidad, la multimorbilidad (5–7) y la inmunosenescencia (8, 9) (ver figura 1), ello condiciona a este grupo poblacional a peores desenlaces, por lo que el autor se propone describir brevemente estas variables mediante una revisión actualizada de la literatura.

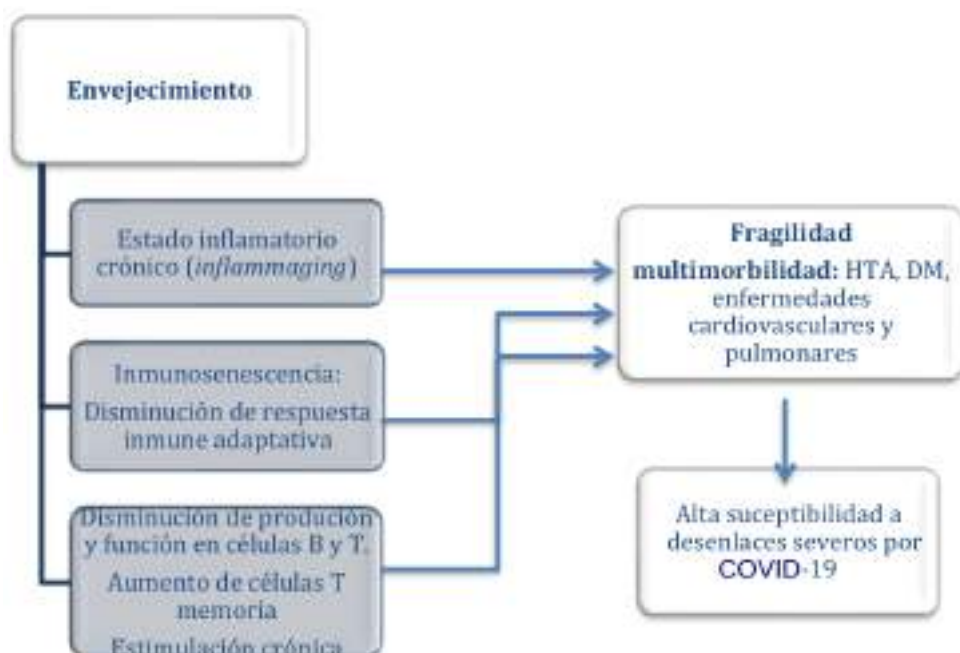


Figura 1. Ciclo de envejecimiento e infección por SARS-COV-2

Fuente: los autores.

Tabla I. Mortalidad en mayores de 60 años por regiones (Datos del 06/03/2020 a 22/10/2020)

Región	Población mayor de 60 años	Mortalidad global covid-19	Mortalidad de mayores 60 años (%)
Bogotá	995.029	7.368	5.591 (75 %)
Caldas	150.425	220	182 (82 %)
Valle del Cauca	609.176	2.453	1.972 (80 %)
Antioquia	818.096	2.911	2.352 (80 %)

Fuente: Instituto Nacional de Salud (10).

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed y Scopus, con base en artículos de inmunosenescencia, multimorbilidad, fragilidad y covid-19 en el último año. Como herramienta se utilizaron los términos MeSH de alta frecuencia y de esta manera, mediante la revisión de

cada uno, se logró construir una revisión en relación con dichas variables y el incremento de la mortalidad. Los términos utilizados fueron: coronavirus, covid-19, frailty, immunosenescence, multimorbidity y sarcopenia, se obtuvo un total de 500 artículos, se filtró por fecha, edad, lenguaje y tipo de artículo, obteniendo 50 artículos para la presente revisión.

Respuesta inmune a la infección por covid-19

El covid-19 se puede dividir en tres fases: asintomática con o sin virus detectable, sintomática no grave con presencia de virus y sintomática respiratoria grave con alta carga viral (11). Una pregunta no resuelta es por qué algunas personas desarrollan enfermedad grave y otros no. Los aspectos basados en la respuesta inmune no son suficientes para explicarlo, pero ayudarán a entender el comportamiento de este nuevo patógeno.

Los linfocitos T (LT), linfocitos B (LB) y las asesinas naturales (NK) tienen un papel importante en mantener el sistema inmune. En la infección por SARS-CoV-2, los estudios demuestran que hay una marcada linfopenia (12). En la sangre de un paciente se encontró una linfopenia de LT CD4+ y CD8+, sin embargo, ambas poblaciones presentaban un estatus hiperactivado con altas proporciones de CD4+HLA-DR+ (3,5%) y CD8+CD38+ (39,4%). Además, se encontraron proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4+CCR6+ y LT CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmune (12).

En otros pacientes con infección grave también se han observado: linfopenia, mayor relación neutrófilos/linfocitos, menor cantidad de monocitos, eosinófilos y basófilos, en comparación con los pacientes sin síntomas de la enfermedad (13). Dentro de los grupos celulares más afectados están los LT (CD4+ y CD8+), los cuales estuvieron por debajo de los valores normales y fue más evidente en el caso de los LT CD4+ de pacientes

graves. Estos resultados coinciden con los de Wang *et al.*, ya que son cercanos del 30% de pacientes con enfermedad grave (12). Por otro lado, los LT CD4+CD45RA+ (vírgenes) se incrementan mientras que los LT CD4+CD45RO+ (memoria) disminuyen. El nivel de activación solo disminuye en los LT CD8+CD28+ junto con una disminución de LT CD4+ reguladores vírgenes (CD45RA+CD127Low+) e inducidos (CD45RA+CD127High+).

Estos datos también sugieren que el sistema inmune está desregulado durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y es más crítica cuando el paciente tiene comorbilidades (14).

Estado inflamatorio crónico (inflammaging) e inmunosenescencia

La alteración más notable es que las células T y B de memoria reemplazan a las células T y B vírgenes (15). El reemplazo de células inmunes vírgenes disminuye las respuestas de adaptación a nuevos antígenos como el SARS-CoV-2. Por otro lado, la protección inmunitaria de las células T de memoria frente a la reinfección viral con patógenos conocidos suele aumentar con la edad (16).

Las respuestas inmunes se dividen a grandes rasgos en (a) respuestas innatas, transportadas principalmente por neutrófilos, macrófagos y células NK que reaccionan al patógeno de forma rápida e inespecífica, y (b) respuestas adaptativas, transportadas por linfocitos T y B que se retrasan, son más lentas y específicas (por ejemplo: expansión clonal específica de antígeno de linfocitos T y B y producción de anticuerpos por linfocitos B) (16).

En las personas mayores las respuestas inmunitarias al SARS-CoV-1 y 2 están “atrapadas en la inmunidad innata”, con una progresión insuficiente hacia la inmunidad adaptativa (17); sin embargo, la disminución de la respuesta adaptativa, como la producción de anticuerpos, juega un papel pequeño en la mortalidad por covid-19. Es la inmunidad innata hiperfuncional, la hiperinflamación, la tormenta de citocinas y la hipercoagulación las que conducen a la insuficiencia orgánica y la muerte (18).

En las personas mayores, las células inmunitarias innatas se encuentran en un estado de activación sostenida, produciendo citocinas proinflamatorias (19). El aumento de la actividad proinflamatoria por parte del sistema inmunológico innato, especialmente por los monocitos/macrófagos, es un estado de alerta e hiperreactividad sobre el costo de posibles enfermedades inflamatorias relacionadas con la edad, mientras que algunas funciones disminuyen, otras aumentan.

De acuerdo con el concepto de envejecimiento inflamatorio, el sistema inmunológico innato supera al sistema inmunológico adaptativo en el envejecimiento. Las relaciones causa-efecto son bidireccionales: la inmunosenescencia (es decir, una disminución de la respuesta adaptativa) es una causa y una consecuencia del envejecimiento inflamatorio (20,21) (ver figura 1).

Multimorbilidad

A finales de julio, el Ministerio de Salud y Protección Social dio a conocer el primer análisis de comorbilidades y otros factores relacionados con los fallecimientos en el país por Covid-19. En el documento

se analizaron 123.000 casos a partir de historias clínicas que reveló el riesgo de mortalidad por comorbilidades (22).

Se hallaron ocho condiciones que configuran mayor riesgo de morir. La edad es el factor de mayor peso en los desenlaces fatales. De hecho, se encontró que las personas mayores de 60 años tienen 19 veces más riesgo de morir. Lo anterior surge al verificar que alrededor de los 60 años hubo 18.616 casos y 3.282 fallecidos. La estimación del riesgo de muerte fue exactamente de 18,86. El estudio también referencia que en el grupo de 70 años o más, el riesgo disminuye un poco 17,59, basado en la observación de 8.691 casos y 2.238 muertes.

De entrada, el estudio evidencia que tener cualquier comorbilidad aumenta el riesgo de muerte en 5,94 veces frente a quienes no la padecen, pero en una mirada por patologías específicas, la enfermedad renal crónica configura un factor importante relacionado con las muertes por covid-19, al apreciarse que quienes están en diálisis tienen 8,55 veces más probabilidades de fallecer (22). A continuación está la diabetes, que con 860 fallecidos, producto de 5.491 contagios, aumenta en 5,9 veces el riesgo de morir por covid-19. Por otra parte, se encontró que el riesgo de morir por efectos del nuevo coronavirus en pacientes con cáncer es de 4,5 veces mayor que el de una persona sana (ver tabla II).

Fragilidad

Es un síndrome de reducción de reserva física, fisiológica y cognitiva, originado en múltiples factores que afectan negativamente la reserva de homeostasis individual, con la consecuente

vulnerabilidad a estresores externos, predisponiendo a las personas a un alto riesgo de desenlaces adversos como otros

síndromes geriátricos, hospitalización, institucionalización, discapacidad y muerte (23,24).

Tabla II. Comorbilidades asociadas a mortalidad por COVID-19

Factor medio	Número de casos	Fallecidos	Estimación del riesgo de mortalidad
Mayores de 60 años	18.616	3.282	18,86
Mayores de 70 años	8.691	2.238	17,59
HTA	14.739	1.945	6,43
DM	5.491	860	5,91

Fuente: El Tiempo, 2020 (22).

En investigación y la práctica clínica existen múltiples formas de identificar la fragilidad, desde instrumentos de tamizaje rápidos y cortos como la escala de FRAIL (25), el original fenotipo de Fried (26), hasta las mediciones más completas, sofisticadas y que requieren mayor tiempo de aplicación (índice de Rockwood Mitnitski) (27).

Independiente del método utilizado, es necesario identificar de modo rutinario a las personas mayores frágiles o en riesgo de padecerla (prefrágiles) en la búsqueda de predecir resultados y respuesta a tratamientos potenciales (28). Especialmente en personas mayores agudamente enfermos y con necesidad de cuidado crítico, como son los pacientes con covid-19. Entre los instrumentos validados para evaluar fragilidad en pacientes críticos se encuentra la escala clínica de fragilidad (CFS, sigla en inglés para *clinical frailty scale*) (29). Esta escala de uso ordinal de puntaje de 1 (robustos) a 9 (enfermos terminales) de los cuales CFS de 5 a 8 se consideran frágiles, incluye la evaluación de dominios físicos, cognitivos, comorbilidad y

discapacidad, reconociendo el juicio clínico y la importancia de la funcionalidad (30).

La prevalencia de la fragilidad es variable y dependerá de factores como el método de diagnóstico, el tipo de paciente y el escenario donde sea evaluada. Se estima que un 15 % de las personas residentes en comunidad en Estados Unidos son frágiles según el fenotipo de Fried (31), mientras que a nivel mundial puede variar en un rango de 3,5 % a 27,3 % (32). En Colombia, la prevalencia de fragilidad oscila entre 9,4 % y 12,1 % (33,34).

Específicamente, se reconoce un aumento en la mortalidad a doce meses por cada punto de aumento de la CFS, es decir, estar en CFS de 1 (es decir ser una persona mayor robusta) estuvo asociado con una tasa de supervivencia a un año del 90 %, una escala de CFS de 5 está asociada con 50 % de supervivencia y aquellos con CFS de 6 o 7 tienen un 35 % de supervivencia (35).

Al categorizar a los pacientes de acuerdo con el índice de fragilidad de Rockwood y Miritski como robustos (IF < 0,25), pre frágiles (IF 0,25-0,4) y frágiles (>

0,4), hay un aumento de la mortalidad a seis meses a medida que aumenta el índice de fragilidad de 55,9 %, 70,3 % y 84,6 % respectivamente (35, 36). No obstante, existen otros desenlaces como el uso de ventilación mecánica o terapia con vasoactivos, en los cuales no se ha demostrado evidencia significativa. Es fundamental tener esta evidencia en mente, pues se espera que la mayor proporción de adultos mayores con covid-19 tendrá manifestaciones de severidad de la enfermedad, por lo tanto, se debe conocer la condición de fragilidad de los pacientes incluso antes de enfermar agudamente, inclusive guías como NICE (National Institute for Health and Care Excellence) han sugerido el uso de la CFS en la toma de decisiones de ingreso a cuidado intensivo para pacientes positivos para covid-19 (37).

Debido a la naturaleza reversible de las transiciones de la fragilidad y que no es un sinónimo de fin de vida, se recomienda que sea tomado como un marcador conjunto a la multimorbilidad previa y a la severidad de la enfermedad, en la toma de decisiones terapéuticas en mayores con covid-19 (38).

Sarcopenia

La sarcopenia es un término derivado del griego *sarx* (carne) y *penia* (pérdida), el cual fue acuñado por primera vez por Irwin Rosenberg en 1989 para referirse a la pérdida de masa muscular con la edad. Desde ese entonces y hasta nuestra época, este término ha evolucionado y la patología se ha tenido en cuenta, al relacionar la masa muscular con su función y los cambios que se presentan con el envejecimiento (39–41). Según el Grupo de Trabajo sobre Sarcopenia en las Personas Mayores (Ewgsop), esta

se define como baja masa muscular en combinación con un bajo rendimiento físico o debilidad en la fuerza muscular (42, 43).

El covid-19 provoca anorexia, pérdida de peso e hipoalbuminemia, además se han identificado niveles séricos elevados de PCR y citocinas proinflamatorias (IL6-IL10, FNT), fenómeno que coexiste con el *inflammaging* y que agrava la pérdida muscular causante de sarcopenia.

En personas mayores, la necesidad de aislamiento físico durante la pandemia ha llevado a una disminución de la actividad física diaria que acelera la pérdida de fuerza y la función muscular. En los pacientes diagnosticados con covid-19 es probable que tengan de dos o tres semanas de limitación funcional, lo que resulta en sarcopenia secundaria (44). Existe evidencia de que los pacientes con covid-19 severo necesitan una terapia de ejercicio prolongada para prevenir o revertir la discapacidad generada por la infección por el nuevo coronavirus (45, 46).

Discusión

El proceso de inmunosenescencia es un proceso dinámico en el que interfieren múltiples factores a lo largo de la vida, se han descrito factores intrínsecos como lo son los genéticos, la reducción de la masa muscular, el resecamiento de las mucosas, el deterioro de la piel y extrínsecos como lo son la alimentación, la actividad física, los tratamientos farmacológicos, la fragilidad, las comorbilidades y el estrés, por lo que situaciones como la malnutrición, el aislamiento, el estrés, la depresión, el sedentarismo y la inmovilidad contribuyen a la desregulación de la función

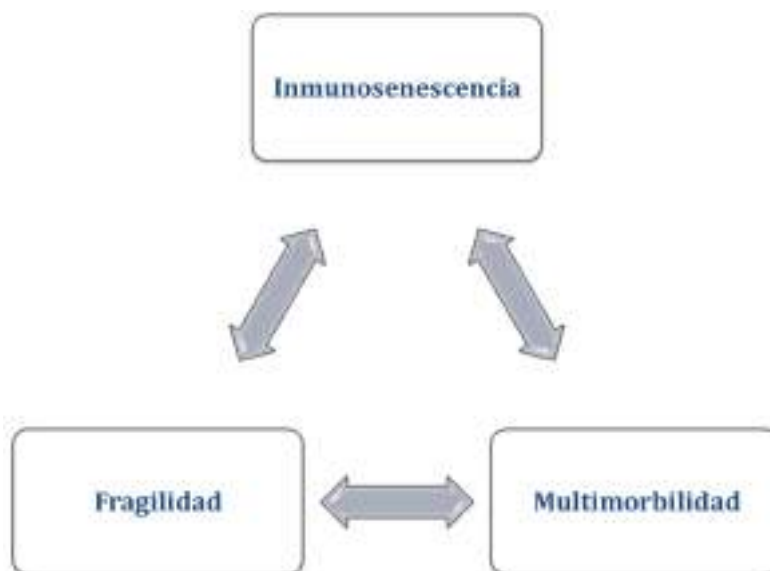


Figura 2. Condiciones que aumentan la mortalidad en personas mayores por COVID-19

Fuente: los autores.

inmune (9). Estos factores pueden modular el inicio temprano o el desarrollo de la inmunosenescencia, generando una disminución funcional progresiva en la mayoría de las poblaciones celulares que hacen parte del sistema inmune, alterando su activación, por lo que las intervenciones desde la atención primaria y promoción en salud son de gran importancia para promover un envejecimiento saludable.

El covid-19 representa una gran amenaza para las personas mayores (figura 2), mucho más en pacientes con fragilidad y multimorbilidad por lo que es importante el inicio de la vacunación y su aplicación masiva en dicha población (47).

En Colombia a la fecha no existe una atención diferencial en personas mayores que involucre determinantes sociales y un enfoque transversal y multidisciplinar que busque reducir la carga de morbilidad e involucre un abordaje desde la atención primaria hasta el nivel hospitalario

coordinado y liderado por geriatras. La experiencia internacional sugiere la importancia de involucrar a especialistas en geriatría para la correcta evaluación y manejo de pacientes con covid-19. Estos pacientes tienen alta carga de comorbilidad, polifarmacia y dependencia funcional, por lo que necesitan de médicos entrenados para lidiar con tales condiciones (47, 48).

Conclusión

Se reconoce que la pandemia requerirá esfuerzos permanentes en un marco de tiempo incierto, por lo que diferentes autores han llamado la atención en cuatro objetivos: primero, hacer más investigación clínica que incluya todas las edades; segundo, vinculación de geriatras para la toma de decisiones institucionales en pacientes complejos; tercero, conocimiento de las necesidades de las poblaciones vulnerables; cuarto, enfatizar en la

importancia de enfoques centrados en la persona que promulguen el respeto por la autonomía, la justicia y la beneficencia (49–51).

Agradecimientos

A mi familia por su acompañamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existen conflictos de interés.

Referencias

- [1] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA*. 2020 ag. 25;324(8):782-93. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839> ↑Ver página 37
- [2] Roselli D. Covid-19 en Colombia: los primeros 90 días. *Acta Neurol Colomb*. 2020 jun.;36(2):1-6. doi: <https://doi.org/10.22379/24224022287> ↑Ver página 37
- [3] Gutiérrez-Cortés WA. Papel del geriatra colombiano ante la pandemia por COVID 19. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(6):358-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.06.010> ↑Ver página 37
- [4] Instituto Nacional de Salud [sitio virtual]. Boletín Covid 19 En Colombia. Bogotá: INS; [citado XXXXXX]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx> ↑Ver página 37
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 febr. 15;395(10223):497-506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) ↑Ver página 37
- [6] Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2020 ag.;5(8):e444-e451. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30146-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30146-8) ↑Ver página 37
- [7] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 mzo. 17;323(11):1061-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> ↑Ver página 37
- [8] Vellas C, Delobel P, de Souto-Barreto P, Izopet J. COVID-19, virology and geroscience: a perspective. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):685-691. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2> ↑Ver página 37
- [9] Grupo de Inmunología y Medicina Traslacional. La inmunosenescencia: orientaciones y propuestas para un envejecimiento saludable, información básica para personal del sector salud. Bogotá, Colombia: Facultad de Medicina, <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Universidad Nacional de Colombia; 2020. ↑Ver páginas 37,43
- [10] Instituto Nacional de Salud. Boletín Covid 19 En Colombia (22 Octubre del 2020). Bogotá: INS. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>. ↑Ver páginas 38
- [11] Lozada-Requena I, Núñez-Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020;37(2):312-9. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490> ↑Ver página 39
- [12] Wang F, Nie J, Wang H, Qiu Z, Yong X, Liping D, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020 my. 11;221(11):1762-9. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>. ↑Ver página 39
- [13] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):19-21. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) ↑Ver página 39
- [14] Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 jul. 28;71(15):762-768. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>. ↑Ver página 39
- [15] de la Rica R, Borges M, Gonzalez-Freire M. COVID-19: in the eye of the cytokine storm. *Front Immunol*. 2020 sept. 24;11:558898. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.558898> ↑Ver página 39
- [16] Bencivenga L, Rengo G, Varricchi G. Elderly at time of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible role of immunosenescence and malnutrition. *Geroscience*. 2020 ag.;42(4):1089-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00218-9> ↑Ver página 39
- [17] Napoli C, Tritto I, Mansueto G, Coscioni E, Ambrosio G. Immunosenescence exacerbates the COVID-19. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 sept.;90:104174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104174> ↑Ver página 40
- [18] Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune System Dysfunction in the Elderly. *An Acad Bras Cienc*. 2017 mzo.;89(1):285-99. doi: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160487> ↑Ver página 40
- [19] Kadambari S, Klenerman P, Pollard AJ. Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: The potential role of Immunosenescence and CMV. *Rev Med Virol*. 2020 sept.;30(5):e2144. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2144> ↑Ver página 40
- [20] Cunha LL, Perazzio SF, Azzi J, Cravedi P, Riella LV. Remodeling of the immune response with aging: immunosenescence and its potential impact on COVID-19 immune response. *Front Immunol*. 2020 ag. 7;11:1748. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01748> ↑Ver página 40

- [21] Chen J, Kelley WJ, Goldstein DR. Role of aging and the immune response to respiratory viral infections: potential implications for COVID-19. *J Immunol*. 2020 jul. 15;205(2):313-320. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000380> ↑Ver página 40
- [22] El Tiempo [Internet]. Bogotá: El Tiempo; 2020 jul. 24. La edad y estas enfermedades aumentan el riesgo de morir por covid-19. [citado XXXXX]. Disponible en: <https://www.eltiempo.com/salud/coronavirus-colombia-hoy-estas-son-las-enfermedades-ligadas-a-las-muertes-por-covid-19-518600> ↑Ver páginas 40, 41
- [23] Belloni G, Cesari M. Frailty and intrinsic capacity: two distinct but related constructs. *Front Med (Lausanne)*. 2019 jun. 18;6:133. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00133> ↑Ver página 41
- [24] Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:1163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.010> ↑Ver página 41
- [25] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 jun.;14(6):392-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022> ↑Ver página 41
- [26] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146> ↑Ver página 41
- [27] Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Med Can*. 2005;173:489-95. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051> ↑Ver página 41
- [28] Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.007> ↑Ver página 41
- [29] Shears M, Takaoka A, Rochweg B, Bagshaw SM, Johnstone J, Holding A, et al. Assessing frailty in the intensive care unit: A reliability and validity study. *J Crit Care*. 2018 jun.;45:197-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.02.004> ↑Ver página 41
- [30] Hope AA, Hsieh SJ, Petti A, Hurtado-Sbordoni M, Verghese J, Gong MN. Assessing the Usefulness and Validity of Frailty Markers in Critically Ill Adults. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 jun.;14(6):952-959. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201607-5380C> ↑Ver página 41
- [31] Bandeen-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R, et al. Frailty in older adults: a nationally representative profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.

- 2015 nov.;70(11):1427-34. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glv133>
 ↑Ver página 41
- [32] Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty screening and interventions: considerations for clinical practice. *Clin Geriatr Med*. 2018 febr.;34(1):25-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.09.004> ↑Ver página 41
- [33] Gómez-Montes JF, Curcio-Borrero CL, Henao GM. Fragilidad en ancianos colombianos. *Rev Médica Sanitas*. 2012;15(4):8-16. ↑Ver página 41
- [34] Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017 ag.;43(8):1105-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4867-0>
 ↑Ver página 41
- [35] Brummel NE, Bell SP, Girard TD, Pandharipande PP, Jackson JC, Morandi A, et al. Frailty and subsequent disability and mortality among patients with critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 jul. 1;196(1):64-72. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-09390C>
 ↑Ver página 41, 42
- [36] Kizilarslanoglu MC, Civelek R, Kilic MK, Sumer F, Varan HD, Kara O, et al. Is frailty a prognostic factor for critically ill elderly patients? *Aging Clin Exp Res*. 2017 abr.;29(2):247-255. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0557-y>
 ↑Ver página 42
- [37] National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Reino Unido: NICE; 2020. COVID-19 rapid guideline: critical care in adults [citado 2020 abr. 11]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159/resources/critical-care-admission-algorithm/pdf-87089488934> ↑Ver página 42
- [38] Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2020;0(0):1-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266720301468>. ↑Ver página 42
- [39] Bauer J, Morley JE, Schols AM, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:956-61. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12483>
 ↑Ver página 42
- [40] Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22:1148-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9> ↑Ver página 42
- [41] Wandrag L, Siervo M, Riley HL, Khosravi M, Fernandez BO, Leckstrom CA, et al. Dose hypoxia play a role in the development of sarcopenia in humans? Mechanistic insights from the Caudwell Xtreme Everest expedition. *Redox Biol*. 2017;13:60-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.05.004> ↑Ver página 42

- [42] Gutiérrez W, Martínez F, Olaya L. Sarcopenia, una patología nueva que impacta a la vejez. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metabol.* 2018 febr.;5(1):28-36. doi: <https://doi.org/10.53853/encr.5.1.339> ↑Ver página 42
- [43] Izquierdo M, Rodríguez-Mañas L, Sinclair AJ. Editorial: what is new in exercise regimes for frail older people – how does the Erasmus Vivifrail project take us forward? *J Nutr Health Aging.* 2016;20:736-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0702-5> ↑Ver página 42
- [44] Izquierdo M, Morley JE, Lucia A. Exercise in people over 85. *BMJ.* 2020 febr. 5;368:m402. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m402> ↑Ver página 42
- [45] Li J. Effect and enlightenment of rehabilitation medicine in COVID-19 management. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020. (Epub ahead of print). doi: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06292-9> ↑Ver página 42
- [46] Morley JE, Kalantar-Zadeh K, Anker SD. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020 ag.;11(4):863-5. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12589> ↑Ver página 42
- [47] Morley JE, Vellas B. Editorial: Covid-19 and older adults. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(4):364-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1349-9> ↑Ver página 43
- [48] Haffajee RL, Mello MM. Thinking globally, acting locallydthe U.S. response to COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 my. 28;382(22):e75. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2006740> ↑Ver página 43
- [49] Landi F, Barillaro C, Bellieni A, Brandi V, Carfi A, D'Angelo M, et al. The new challenge of geriatrics: saving frail older people from the SARS-CoV-2 pandemic infection. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(5):466-470. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1356-x> ↑Ver página 44
- [50] Lloyd-Sherlock PG, Kalache A, McKee M, Derbyshire J, Geffen L, Casas FG. WHO must prioritise the needs of older people in its response to the covid-19 pandemic. *BMJ.* 2020 mzo. 23;368:m1164. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1164> ↑Ver página 44
- [51] Colenda CC, Reynolds CF, Applegate WB, Sloane PD, Zimmerman S, Newman AB, et al. Covid-19 pandemic and ageism: a call for humanitarian care. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 ag.;28(8):805-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.005> ↑Ver página 44

**YA ESTÁ EN COLOMBIA
EL ÚNICO ICOSAPENT ETHYL 97%**

EPAPURE®

ICOSAPENT ETHYL 97%

La forma **MÁS PURA**
de reducir el Riesgo Cardiovascular

¡Su necesidad,
nuestro **RETO!**

Riesgo
cardiovascular¹²

RCR con tratamiento
con estatinas¹²

Reducción
de la progresión de
la placa aterosclerótica¹²

Efecto antiarrítmico¹²

Hipertrigliceridemia^{3,4}



↓ **25%**¹

de reducción significativa
de los **eventos
cardiovasculares
mayores primarios**¹








TECNOLOGÍA
ORGULLOSAMENTE
COLOMBIANA

EPAPURE (ICOSAPENTANOATO DE ETILO 1g). VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL. INDICACIONES: COMPLEMENTO DE LA DIETA Y ESTILO DE VIDA SALUDABLE PARA REDUCIR LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS (TG) EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA (>=500 MG / DL). PRESENTACIONES T REGISTRO: CAJA X 60 Y 120 UNID CIAL. REG SANITARIO INVIMA 2021M-0020021. REFERENCIAS: 1. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. N Engl J Med. 2019; 380:11-22. Bhatt DL. AHA 2018, Chicago. 2. Matthew J Budoff, Deepak L Bhatt, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. European Heart Journal, Volume 41, Issue 40, 21 October 2020, Pages 3925- 3932, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa652>. 3. Bays, Harold E., et al. Icosapent ethyl, a pure EPA omega-3 fatty acid: effects on lipoprotein particle concentration and size in patients with very high triglyceride levels (the MARINE study). Journal of clinical lipidology 6.6 (2012): 565-572. 3. Ballantyne, Christie M., et al. Effects of icosapent ethyl on lipoprotein particle concentration and size in statin-treated patients with persistent high triglycerides (the ANCHOR Study). Journal of clinical lipidology 9.3 (2015): 377-383. 5. Data on file PROCAPS.



Revisión

Pacientes diabéticos: ¿quiénes desarrollarán enfermedad renal terminal? Factores protectores, de riesgo y manejo

Lina Gutiérrez Montenegro  ¹, Daniela Ortiz Peralta ¹, Jorge Eduardo Bueno López ¹,
Andrés Eduardo Parra Charris ¹, Luz Ángela Murillo Moreno ¹ y Luis Celis Regalado ¹,

¹Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Cómo citar: Gutiérrez-Montenegro L, Ortiz-Peralta D, Bueno-López J, Parra-Charris A, Murillo-Moreno L, y Regalado L. Revisión de nefropatía diabética: 2020 actualización. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e698. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.698>

Recibido: 22/Sep/2020

Aceptado: 29/Feb/2021

Publicado: 20/Sep/2021

Resumen

Objetivo: realizar una revisión de la literatura respecto a la nefropatía diabética y exponer las estrategias farmacológicas y no farmacológicas basadas en la evidencia más recientes para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica en los pacientes diabéticos.

Método: se realizó una revisión de la literatura mediante búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, utilizando cinco términos MeSH que permitieran responder a nuestro objetivo.

Conclusión: la enfermedad renal es una complicación frecuente en los pacientes que padecen diabetes. Hasta el momento no existe una forma específica aplicable a todos los pacientes que permita predecir con precisión quién desarrollará la enfermedad renal terminal. Se conocen algunos factores que precipitan y otros que retardan la progresión de esta entidad, en la actualidad existen varias alternativas terapéuticas para disminuir la progresión del deterioro renal en los pacientes con diabetes.

Palabras clave: enfermedad renal diabética, factores precipitantes, tratamiento, terapéutica nueva, diabetes.

Correspondencia: Lina María Gutiérrez Montenegro. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Km 5, Chía (Cundinamarca), Colombia. Correo electrónico: linagutierrezm96@gmail.com

Diabetic patients: Who will develop end-stage renal disease? Protective, risk and management factors

Abstract

Objective: To perform a review of the literature regarding diabetic nephropathy, and to present the most recent evidence-based pharmacological and non-pharmacological strategies to prevent the progression of chronic kidney disease in diabetic patients.

Method: A review of the literature was carried out through a bibliographic search in the PubMed database, using the MeSH terms that allowed us to respond to our objective.

Conclusion: Kidney disease is a frequent complication in patients with diabetes. So far, there is no specific form applicable to all patients that allows us to accurately predict who will develop end-stage renal disease. Some factors that precipitate and others that slow the progression of this entity are known, with which there are currently several therapeutic alternatives to decrease the progression of renal deterioration in patients with diabetes.

Keywords: diabetic renal disease, precipitating factors, treatment, new therapeutics, diabetes.

Destacados

Diabetes y desarrollo de enfermedad renal terminal.

Factores de riesgo y protectores para prevenir nefropatía diabética terminal.

Utilización de modificaciones nutricionales en el retraso de la instauración de nefropatía diabética.

Últimas alternativas terapéuticas disponibles para manejo de la nefropatía diabética.

Introducción

A nivel mundial, la nefropatía diabética es una de las principales causas de enfermedad renal crónica y de enfermedad renal terminal (1, 2). Está documentado que alrededor del 20-40 % de los pacientes diabéticos desarrollarán una enfermedad renal crónica como complicación microvascular (3), aumentando la morbimortalidad en estos pacientes (4).

Se ha estimado que la nefropatía diabética aparece, en promedio, de 15 a 20 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1 y que aquellos pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 desarrollarán nefropatía entre 10 a 15 años después del comienzo de la diabetes (5, 6); sin embargo, a pesar de que está clara la relación entre la diabetes y el desarrollo de enfermedad renal crónica, no hay evidencia en la literatura sobre un lapso de tiempo específico entre el inicio de la enfermedad diabética y el desarrollo de la nefropatía; la progresión de la enfermedad renal es multifactorial y variable para cada paciente

diabético (7, 8).

El presente artículo pretende hacer una revisión de la literatura respecto a la nefropatía diabética, haciendo énfasis en aquellos factores que la precipitan o retrasan y, así mismo, exponer las estrategias farmacológicas y no farmacológicas basadas en la evidencia más recientes que existen para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica en los pacientes diabéticos.

Obtención de los datos

Se realizó una revisión de la literatura mediante búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed, utilizando los términos MeSH: "diabetic renal disease" AND "treatment" AND "new therapeutics" OR "precipitating factors" AND "diabetes".

e encontraron un total de 2.455 artículos. Posteriormente para filtrar la búsqueda se aplicaron las opciones: "Full text", "associated data", y "publication date 10 years" arrojando un nuevo resultado de 51 artículos, de los cuales se seleccionaron 35

teniendo en cuenta año de publicación e información que respondiera al objetivo del presente artículo. También se eliminaron los artículos duplicados y finalmente se revisaron y utilizaron otros artículos relacionados en las referencias publicadas de los artículos previamente seleccionados.

Resultados

Definición

La nefropatía diabética es una complicación microvascular de la diabetes (3) que puede progresar a enfermedad renal crónica, la cual es caracterizada por microalbuminuria, disminución de la tasa de filtración glomerular o ambas (9, 10). Se describe que la tasa de filtración glomerular es menor a 60 mL/min/1,73 m² y que la relación albúmina/creatinina es mayor a 30 mg/g⁴; sin embargo, otros autores definen esta entidad como un síndrome clínico manifestado no solo por microalbuminuria o disminución en la tasa de filtración glomerular, sino que además es caracterizado por hipertensión arterial (11).

Factores de riesgo

Muchos estudios epidemiológicos demuestran que la etnia, los antecedentes familiares, la diabetes gestacional, la presión arterial elevada, la dislipidemia, la obesidad y la resistencia a la insulina son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la nefropatía diabética (7, 12, 13). Otros posibles factores de riesgo incluyen niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión sistólica elevada, proteinuria y tabaquismo (7, 12).

El estado nutricional de los pacientes es un factor importante y modificable que puede influir en el resultado de la nefropatía diabética (7). Por lo anterior, siempre se deben buscar controlar las comorbilidades y los niveles de glucosa en sangre.

Etiología

Se ha demostrado que existe una relación causal importante entre una predisposición genética y el desarrollo de nefropatía en pacientes diabéticos, por lo cual, identificar los mecanismos genéticos involucrados puede significar un avance importante, especialmente en términos de prevención y diagnóstico temprano (14).

Se han realizado estudios de todo el genoma para determinar las mutaciones asociadas con el desarrollo de nefropatía diabética, con la mayoría de los resultados apuntando hacia el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (14).

Ng et al. realizaron un metaanálisis donde encontraron que un polimorfismo de inserción/delección de la ECA era común entre los pacientes que desarrollaban enfermedad renal diabética vs. aquellos que no lo hacían (14). Dicho resultado fue corroborado por Mooyaart et al., quienes identificaron que una delección del polimorfismo "rs179975" del gen de la ECA estaba asociado con la nefropatía diabética (14).

Cabe resaltar que estudios recientes han reportado más de 150 genes diferentes (15) asociados con el desarrollo de la nefropatía diabética. Dentro de estos destaca el gen "FRMD3", ubicado en el cromosoma 9q21.32., el cual está fuertemente relacionado con la progresión de enfermedad renal en estos pacientes

(14, 15).

Por otro lado, se han estudiado factores etiológicos diferentes a los genéticos que están implicados en la progresión de la enfermedad renal diabética, dentro de los cuales se distingue el rol que juega la deficiencia de vitamina D en este proceso patológico. Se ha visto que la complejidad de las interacciones de la vitamina D está directamente relacionada con los cambios progresivos, a largo plazo, implicados en el empeoramiento de la función renal de los pacientes con diabetes (16).

Tanto estudios en animales como ensayos clínicos han documentado una correlación inversa entre los bajos niveles de vitamina D y el riesgo de nefropatía diabética, y se ha demostrado que la suplementación con vitamina D o sus derivados activos mejora la lesión de las células endoteliales, reduce la proteinuria,

atenúa la fibrosis renal y consecuentemente retarda la progresión de la nefropatía diabética (16, 17).

Factores que precipitan o retrasan la progresión de la enfermedad renal en diabetes

En la actualidad no existe ningún modelo disponible que pueda predecir con precisión quién desarrollará la enfermedad renal diabética o cómo progresará esta (18, 19); no obstante, sí existe evidencia en la literatura de los factores que están implicados en la rápida progresión de daño renal en los pacientes que padecen diabetes.

De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada, a continuación, en la tabla I se enuncian los factores que aceleran vs. retrasan la progresión en el deterioro de la función renal en este tipo de pacientes.

Tabla I. Factores que alteran la progresión de la enfermedad renal diabética

Factores que precipitan la progresión de la enfermedad renal diabética	Factores que retrasan la progresión de la enfermedad renal diabética
<ul style="list-style-type: none"> ● Polimorfismo de inserción/delección en el gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina ● Presencia del gen "FRMD3" ● Tabaquismo ● Hipertensión arterial no controlada ● Hiperglicemia sostenida ● Deficiencia de vitamina D ● Susceptibilidad a generar mayor respuesta inflamatoria 	<ul style="list-style-type: none"> ● Control de comorbilidades como obesidad e hipertensión arterial ● Niveles de glicemia en metas ● Cese de tabaquismo ● Uso de bloqueadores del eje reína-angiotensina-aldosterona ● Ausencia de polimorfismo de inserción/delección en el gen de la enzima convertidora de angiotensina ● Ausencia del gen "FRMD3" ● Dieta baja en proteínas más cetanoálogos

Fuente: los autores.

Fisiopatología

Además de la importancia del rol que juegan algunos factores genéticos en la fisiopatología de esta entidad (6, 20), la enfermedad renal crónica en los pacientes con diabetes es secundaria fundamentalmente a concentraciones elevadas y mantenidas de glucosa y a la hipertensión arterial asociada (21). La hiperglicemia sostenida genera destrucción progresiva de los glomérulos (22) y la glucosa en sangre crónicamente elevada conduce a la formación de productos glicosilados avanzados, los cuales generan daño vascular y cambios estructurales en el riñón (21) que asociados a una hiperfiltración transitoria posterior y a proteinuria, finalmente provocan una disfunción renal manifestada a través de una disminución en la tasa de filtración glomerular (22).

Por otro lado, se ha visto una implicación importante de citocinas proinflamatorias en la fisiopatología de la nefropatía diabética (14).

Se ha reportado en la literatura, la asociación que existe entre el TNF alfa, IL-6 e IL-1 y el deterioro de la hemodinámica interglomerular. Moriwaki *et al.* (23) encontraron que los pacientes diabéticos con alteraciones renales presentaban niveles elevados de TNF alfa en sangre y orina, en comparación con aquellos pacientes no diabéticos y diabéticos sin nefropatía (14).

Diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere de la medición de la albuminuria, por lo que la guía de la Asociación Americana de

Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) recomienda la medición de la albúmina en orina cada año en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 (12, 24).

Se ha demostrado que la relación albúmina/creatinina tiene un buen valor predictivo positivo y se puede utilizar para hacer seguimiento de la falla renal (2, 25). A su vez, por lo menos cada año, por medio de la fórmula de CKD-EPI se debe medir la creatinina y calcular la tasa de filtración glomerular (25).

Otro marcador útil es la cisteína C, la cual es independiente de la masa muscular y es reabsorbida y catabolizada por las células tubulares renales. Un cambio en este marcador indica cambio en la tasa de filtración glomerular; sin embargo, se requieren más estudios para el uso validado de la cisteína C en el diagnóstico de la enfermedad renal diabética (12).

Adicionalmente, existen estudios en los que se está evaluando el uso de moléculas para determinar la presencia de nefropatía. Por ejemplo, marcadores de daño tubular como KIM-1. Al igual que para un diagnóstico temprano se está estudiando el uso del análisis del proteoma urinario, sin embargo, tiene un uso controversial. Algunos estudios determinan que no tiene beneficio su uso como predictor de lesión renal (26), por lo que puede generar un diagnóstico temprano y disminuir el riesgo de complicaciones, pero solo se han desarrollado pequeños estudios, no se conoce su valor predictivo positivo y requiere de altos costos, motivo por el cual aún no es aplicable (12).

Tratamiento

A pesar de los avances en el tratamiento nefroprotector de la diabetes, la enfermedad renal sigue siendo la complicación más común de esta entidad, aumentando la necesidad de terapias de reemplazo renal (4).

El objetivo principal del tratamiento de la nefropatía diabética es evitar que la microalbuminuria progrese a macroalbuminuria y a una eventual disminución de la función renal y al desarrollo de trastornos cardiacos asociados (4).

El control glucémico intensivo, el tratamiento antihipertensivo mediante el bloqueo del sistema RAAS y la terapia con estatinas para el manejo de alteraciones lipídicas, al igual que el control de comorbilidades como obesidad y tabaquismo, han sido desde hace varios años las piedras angulares principales del tratamiento de esta entidad (4, 7, 27).

Estrategias farmacológicas

- **IECA - ARA II:** actualmente los fármacos de elección para el manejo de la nefropatía son los IECA y ARA II. Con evidencia de hace más de 10 años, se ha determinado que el uso de estos medicamentos previene el desarrollo de la enfermedad renal en pacientes con diabetes (28, 29). Se ha demostrado que los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un efecto positivo al disminuir la proteinuria y favorecer el control de la tensión arterial, el cual es un pilar fundamental para el manejo de la nefropatía diabética (30, 31).

No obstante, recientemente se

han venido reportando estudios que demuestran que existen otros medicamentos diferentes a los previamente mencionados que tienen un beneficio importante en la reducción de la progresión de enfermedad renal secundaria a diabetes.

-**Antidiabéticos:** se han descrito distintos medicamentos antidiabéticos que a su vez tienen un efecto nefroprotector y brindan mejores resultados cardiovasculares, ayudando además a prevenir la progresión de la enfermedad renal, por lo que se han realizado múltiples estudios para determinar sus efectos a nivel renal.

Los inhibidores de SGLT2 (cotransportador-2 de sodio-glucosa) que actúan bloqueando el cotransportador 2 sodio glucosa en el túbulo proximal tienen como objetivo disminuir la glucosa y la presión arterial, el peso y la albuminuria (31, 32). Se han realizado diferentes estudios respecto al su uso en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, cuyos resultados han demostrado la reducción en la necesidad de diálisis, trasplante, y en la muerte dada por enfermedad renal, generando así una protección significativa en la progresión de la lesión renal en los pacientes con diabetes (30, 33, 34).

En el estudio *EMPA-REG outcome* se encontró que la empagliflozina disminuye la progresión de la enfermedad renal en comparación con un placebo, puesto que en el grupo que recibió empagliflozina solo el 12,7% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad renal (HR: 0,61; 95% CI 0,53 a 0,70) contra el 18,5% de los pacientes del grupo placebo (34, 35).

A su vez se cuenta con el estudio *Credence*, en el que se evalúa el efecto de la canagliflozina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica

comparado con placebo, encontrando que el uso de este medicamento disminuye el riesgo relativo de la enfermedad renal terminal en un 32 % (HR 0,68, 95 % CI 0,54 a 0,86), demostrando así que mejora el desenlace renal en pacientes con diabetes tipo 2 (27, 30).

Adicionalmente, se describe que los inhibidores de DPP-4, los cuales actúan a nivel extra pancreático, tienen influencia sobre la incretina, pero a su vez presentan un efecto nefroprotector evidenciado en la reducción del desarrollo de albuminuria, además tienen la capacidad de disminuir la tensión arterial, la dislipidemia y así mismo presentan un bajo riesgo de hipoglucemia (10, 31).

Por último, se describe en la literatura el uso de los agonistas del receptor GLP-1, los cuales han demostrado su efecto positivo para el riesgo cardiovascular y son aprobados por la FDA para su uso en pacientes con enfermedad aterosclerótica ya establecida (36); sin embargo, en la literatura su uso para el manejo de la nefropatía diabética no está completamente definido (4, 37), Tonneijck, et al. (38) realizaron el estudio Elixirs, donde comparaban los efectos renales de la lixisenatida y los efectos de la insulina análoga a las ocho semanas, encontrando que no existen diferencias en los efectos renales en pacientes con diabetes tipo 2 sin nefropatía, pero sí tiene efectos para disminuir el peso y controlar la presión arterial, por lo que actualmente se está desarrollando un estudio más amplio para establecer el efecto nefroprotector que tienen los agonistas del receptor de GLP-1.

El estudio Flow (NCT03819153) busca determinar el efecto de la semaglutida contra placebo en la progresión de la

insuficiencia renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, establecida en una muestra de 3.160 pacientes. Se tiene estimado que para el año 2024 sean publicados los resultados y de este modo entender un poco más cómo estos medicamentos ayudan a evitar la progresión de la enfermedad renal crónica terminal, mientras permiten un adecuado control glucémico (39).

- **Cetoanálogos:** los alfa-cetoanálogos son fármacos usados como suplementos nutricionales en los pacientes con enfermedad renal crónica, actúan convirtiéndose en aminoácidos esenciales en el cuerpo a través de la transaminación y se ha visto que mejoran las deficiencias nutricionales causadas por las dietas restringidas en proteínas, en los pacientes diabéticos y no diabéticos que cursan con enfermedad renal crónica (40).

Wu et al. (40) estudiaron una gran cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica, proporcionando evidencia de que la suplementación dietaria con cetoanálogos disminuyó el riesgo de requerir diálisis a largo plazo en un 46 % de los pacientes y redujo el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad renal crónica en un 51 % de los mismos. Hay evidencia que demuestra que los alfa-cetoanálogos atenúan la fibrosis, la infiltración inflamatoria y la apoptosis a nivel renal, generando un efecto nefroprotector.

Wang et al. (41) demostraron que aquellos pacientes que recibían alfa-cetoanálogos presentaron una incidencia mucho más lenta y tardía de disminución en la tasa de filtración glomerular, en comparación con los pacientes que no recibían alfa-cetoanálogos como suplemento

dietario.

Estrategias no farmacológicas

Además de las estrategias de manejo farmacológico, las intervenciones nutricionales y dietéticas son un aspecto esencial en el manejo de la enfermedad renal diabética, con potencial de mejorar la disminución de la función renal y prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas (42).

Experimentos anteriores en animales y estudios en humanos respaldados por la ADA recomiendan una dieta limitada en proteínas para aquellos pacientes con tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min (43).

En algunos estudios se ha comprobado que la dieta baja en proteínas tiene un efecto beneficioso al disminuir la progresión de la enfermedad renal y al mejorar la tasa de supervivencia en pacientes con nefropatía diabética (44, 45); no obstante, se debe manejar con mucho cuidado y sopesar el riesgo-beneficio en cada paciente, ya que una dieta baja en proteínas puede aumentar la mortalidad en los pacientes diabéticos con malnutrición (46).

A partir de la premisa que existía de que la dieta baja en proteínas podría mejorar levemente la función renal en los pacientes con diabetes, al igual que el uso de cetanoálogos, Suratkal et al. (47) decidieron realizar un estudio asociando estas dos estrategias y observaron que el uso de cetanoálogos junto a una dieta baja en proteínas sí era superior en la disminución de la progresión de disfunción renal en los pacientes con diabetes, en comparación con solo el uso de la dieta baja en proteínas.

Las recomendaciones no farmacológicas para el manejo de la enfermedad renal en

los pacientes con diabetes pueden diferir según la etapa de disfunción renal en la que se encuentre cada paciente (42), es decir que una estrategia dietaria puede proporcionar un gran beneficio para un paciente en disfunción renal temprana mientras que esta misma estrategia puede superar el beneficio y ser más riesgosa para un paciente que se encuentre en una etapa de enfermedad renal más avanzada.

Al tener en cuenta lo anterior, surge la necesidad de contar con una guía o un protocolo nutricional que oriente a los profesionales de la salud hacia cuál es el tipo de dieta más adecuada que debe seguir su paciente según las condiciones individuales del mismo. Por esto, la Fundación Nacional del Riñón (NKF por sus siglas en inglés) introdujo las pautas de práctica clínica para el manejo nutricional de la enfermedad renal diabética (42).

Paneles de expertos en el tema recomiendan una menor ingesta de proteínas en la dieta: 0,8 g/kg/día para aquellos pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis, mientras que para aquellos dependientes de diálisis o en estadio terminal de la enfermedad renal se recomienda una dosis más alta de ingesta de proteínas en la dieta: > 1,2 g/kg/día con el fin de contrarrestar el catabolismo proteico (34).

Conclusiones

La enfermedad renal es una complicación frecuente en los pacientes que padecen diabetes. Hasta el momento no existe una forma específica aplicable a todos los pacientes que permita predecir con precisión quién desarrollará la enfermedad

renal terminal; sin embargo, sí se conocen factores de riesgo que pueden acelerar la progresión del deterioro renal en estos pacientes, por lo cual el control de dichos factores es fundamental para disminuir el pronto desarrollo de la disfunción renal diabética.

Para su diagnóstico, a través del tiempo se han utilizado principalmente las pruebas de función renal, sin embargo, se requieren más estudios para el uso de las pruebas moleculares, las cuales ayudarían a establecer modelos predictores.

Para el manejo de esta entidad, además de los IECA y ARA II, la evidencia científica reciente demuestra que las modificaciones dietarias asociadas a suplementos con cetanoálogos y el uso de algunos antidiabéticos son igualmente efectivos para el retraso y el manejo de la nefropatía en este tipo de pacientes. Asimismo, se demuestra que existen posibles nuevos objetivos terapéuticos que disminuyen el desarrollo de nefropatía diabética y sus complicaciones como la necesidad de terapia de reemplazo renal, siendo un ejemplo la suplementación con vitamina D.

La progresión de la enfermedad renal en los pacientes diabéticos sigue siendo un reto para la salud pública a nivel mundial, por lo cual es importante seguir estudiándola continuamente en pro de encontrar nuevas alternativas terapéuticas que permitan mejorar los desenlaces de esta enfermedad en los pacientes que la padecen y, más aún, en este momento en el cual estamos viviendo la pandemia por covid-19, donde por ahora sabemos que la diabetes y sus complicaciones son comorbilidades que están asociadas con un peor pronóstico para quienes se infecten por este virus.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

Los autores declaran que no requirieron financiación para la realización de este trabajo ya que se trata de un artículo de revisión.

Referencias

- [1] Jiang G, Luk AOY, Tam CHT, Xie F, Carstensen B, Lau ESH, et al. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2019 en.;95(1):178-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.026> ↑Ver página 51
- [2] Garg D, Naugler C, Bhella V, Yeasmin F. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Does an abnormal urine albumin-to-creatinine ratio need to be retested? *Can Fam Physician.* 2018;64(10):e446-52. ↑Ver páginas 51, 54
- [3] American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care.* 2020 en.;43(supl. 1):S135-51. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>. ↑Ver páginas 51, 52
- [4] Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease:

- A Call of Attention to Nephrologists. *J Clin Med.* 2020 mzo. 30;9(4):947. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9040947>.
 ↑Ver páginas 51, 55, 56
- [5] Ortega EA. Prevalencia y características clínicas de la nefropatía diabética. Prevalence and clinical characteristics of diabetic nephropathy. *Rev Nac.* 2013;5:10. ↑Ver página 51
- [6] Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 nov.;29(11):1127-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00650-x>. ↑Ver páginas 51, 54
- [7] Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr.* diciembre de 2019;11(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0403-4> ↑Ver páginas 51, 52, 55
- [8] Kornelius E, Lo S-C, Huang C-N, Wang Y-H, Yang Y-S. Association of blood glucose and renal end points in advanced diabetic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 mzo.;161:108011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108011> ↑Ver página 51
- [9] Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 abr.;8(4):301-12. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30026-7) ↑Ver página 52
- [10] Bae JH, Kim S, Park E-G, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab.* 2019;34(1):80-92. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.80> ↑Ver páginas 52, 56
- [11] Dávila AV. Nefropatía diabética. *ARS MEDICA Rev Cienc Médicas.* 1999;28(1):42-4. ↑Ver página 52
- [12] Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):110-8. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.110> ↑Ver páginas 52, 54
- [13] Wang Y, Chen F, Wang J, Wang T, Zhang J, Han Q, et al. The relationship between increased ratio of visceral-to-subcutaneous fat area and renal outcome in Chinese adults with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. *Can J Diabetes.* 2019 ag.;43(6):415-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.08.199> ↑Ver página 52
- [14] A/L B Vasanth Rao VR, Tan SH, Candasamy M, Bhattamisra SK.

- Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019 en.;13(1):754-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.054> ↑Ver páginas 52, 53, 54
- [15] Gu HF. Genetic and Epigenetic Studies in Diabetic Kidney Disease. *Front Genet.* 7 de junio de 2019;10:507. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00507> ↑Ver página 52, 53
- [16] Gembillo G, Cernaro V, Salvo A, Siligato R, Laudani A, Buemi M, et al. Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. *Medicina (Mex).* 2019 jun. 13;55(6):273. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55060273> ↑Ver página 53
- [17] Hu X, Liu W, Yan Y, Liu H, Huang Q, Xiao Y, et al. Vitamin D protects against diabetic nephropathy: Evidence-based effectiveness and mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2019 febr.;845:91-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.037> ↑Ver página 53
- [18] Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 jun.;16(6):317-36. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y> ↑Ver página 53
- [19] Dong Z, Wang Y, Qiu Q, Zhang X, Zhang L, Wu J, et al. Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 nov.;121:112-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.005> ↑Ver página 53
- [20] Balmer LA, Whiting R, Rudnicka C, Gallo LA, Jandeleit KA, Chow Y, et al. Genetic characterization of early renal changes in a novel mouse model of diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 2019 oct.;96(4):918-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.031> ↑Ver página 54
- [21] Torres B, Itzaola O, de Luis D. Abordaje nutricional del paciente con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica: a propósito de un caso. *Nutr Hosp.* 2017;34(supl. 1):18-37. doi: <https://doi.org/10.20960/nh.1237> ↑Ver página 54
- [22] Kowalski A, Krikorian A, Lerma EV. Diabetic Nephropathy for the Primary Care Provider: New Understandings on Early Detection and Treatment. *Ochsner J.* 2014;14(3):369-79. ↑Ver página 54
- [23] Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, Aoki E, Tsutsumi Z, Takahashi S, et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism.* 2003 my.;52(5):605-8. doi: <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50096> ↑Ver página 54
- [24] Hagnas M, Sundqvist H, Jokelainen J, Tumminia A, Vinciguerra F, Loreto C, et al. The prevalence of chronic kidney disease and screening of renal function in type 2 diabetic patients in Finnish primary healthcare. *Prim Care Diabetes.* 2020 jun.;S175199182030190X. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.005> ↑Ver página 54

- [25] Fici F, Ari Bakir E, Ilkay Yüce E, Kanuncu S, Makel W, Tarim BA, et al. PAIT-Survey Follow-Up: Changes in Albuminuria in Hypertensive Diabetic Patients with Mild-Moderate Chronic Kidney Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 febr.;27(1):43-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00358-1> ↑Ver página 54
- [26] Oellgaard J, Gæde P, Persson F, Rossing P, Parving H-H, Pedersen O. Application of urinary proteomics as possible risk predictor of renal and cardiovascular complications in patients with type 2-diabetes and microalbuminuria. *J Diabetes Complications.* 2018 dic.;32(12):1133-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.09.012> ↑Ver página 54
- [27] Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi G. ACE and SGLT2 inhibitors: the future for non-diabetic and diabetic proteinuric renal disease. *Curr Opin Pharmacol.* abril de 2017;33:34-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.03.006> ↑Ver páginas 55, 56
- [28] Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Kidney and Transplant Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012 dic. 12 [citado 2020 jun. 3]. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004136.pub3> ↑Ver página 55
- [29] Donaire JAG, Ruilope LM. Angiotensin receptor blockade in diabetic renal disease— Focus on candesartan. *Diabetes Res Clin Pract.* mayo de 2007;76(3):S22-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.017> ↑Ver página 55
- [30] Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 jun.;71(6):884-95. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026> ↑Ver páginas 55, 56
- [31] Kim Y, Park CW. New therapeutic agents in diabetic nephropathy. *Korean J Intern Med.* 2017 en. 1;32(1):11-25. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.174> ↑Ver páginas 55, 56
- [32] Mima A. Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications.* 2018 jul.;32(7):720-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.04.011> ↑Ver página 55
- [33] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 nov.;7(11):845-54. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6) ↑Ver página 55
- [34] van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney—From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017 abr. 3;12(4):700-10. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.06080616> ↑Ver páginas 55, 57

- [35] Liu X, Xu C, Xu L, Li X, Sun H, Xue M, et al. Empagliflozin improves diabetic renal tubular injury by alleviating mitochondrial fission via AMPK/SP1/PGAM5 pathway. *Metabolism*. 2020 oct.;111:154334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154334> ↑Ver página 55
- [36] Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019 en. 1;42(supl. 1):S90-102. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S009> ↑Ver página 56
- [37] Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 ag. 31;377(9):839- 48. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011> ↑Ver página 56
- [38] Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Hoekstra T, Kramer MHH, Danser AHJ, et al. Postprandial renal haemodynamic effect of lixisenatide vs once-daily insulin-glulisine in patients with type 2 diabetes on insulin-glargine: An 8-week, randomised, open-label trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1669-80. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12985> ↑Ver página 56
- [39] Novo Nordisk A/S. Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 jun. [citado 2020 jun. 18]. Report No.: NCT03819153. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153> ↑Ver página 56
- [40] Wu C-H, Yang Y-W, Hung S-C, Kuo K-L, Wu K-D, Wu V-C, et al. Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease. Aguilera AI, editor. *PLOS ONE*. 2017 my. 5;12(5):e0176847. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176847> ↑Ver página 56
- [41] Wang M, Xu H, Chong Lee Shin OL-S, Li L, Gao H, Zhao Z, et al. Compound a-keto acid tablet supplementation alleviates chronic kidney disease progression via inhibition of the NF-κB and MAPK pathways. *J Transl Med*. 2019 dic.;17(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1856-9> ↑Ver página 56
- [42] Ko G, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee C. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients*. 2017 jul 31;9(8):824. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9080824> ↑Ver página 57
- [43] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 jun. 13;380(24):2295-306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744> ↑Ver página 57
- [44] Li X-F, Xu J, Liu L-J, Wang F, He S-L, Su Y, et al. Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019 dic.;18(1):82. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1007-6> ↑Ver página 57
- [45] Nørgaard SA, Briand F, Sand FW, Galsgaard ED, Søndergaard H, Sørensen DB, et al. Nephropathy in diabetic db/db mice is accelerated by high protein diet and improved by the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *Eur J Pharmacol.* 2019 oct.;860:172537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172537> ↑Ver página 57
- [46] Tauchi E, Hanai K, Babazono T. Effects of dietary protein intake on renal outcome and mortality in patients with advanced diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2020 febr.;24(2):119-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01796-5> ↑Ver página 57
- [47] Suratkal LH, Khandekar A. The study of effect of ketoanalogues in delaying progression of chronic kidney disease in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Res Clin Pract.* 2012 jun.;31(2):A95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2012.04.634> ↑Ver página 57

EL POLLO

Un alimento balanceado con múltiples beneficios para la salud y con una gran versatilidad gastronómica.



La grasa que contiene es antiinflamatoria y protege el corazón



Contiene fósforo que contribuye a la salud ósea



Es uno de los alimentos con mayor aporte de selenio previniendo el daño celular



Se puede incluir en gran variedad de preparaciones



Es una fuente de triptófano mejorando los estados de ánimo y la sensación de saciedad



Se puede incluir en la alimentación en todas las etapas de la vida

Es una fuente importante de proteína de alta calidad beneficiando la formación de masa muscular.

Comer pollo contribuye a estar activos y saludables por el aporte de las vitaminas del complejo B.

Incluir pollo en una alimentación saludable te ayuda a la salud de los huesos y la sangre, por su contenido de vitaminas y minerales.

El pollo mejora la nutrición de lactantes, niños y adultos mayores, por su textura, tolerancia y aporte nutricional.

Regula los niveles de colesterol en la sangre por su aporte equilibrado de grasas insaturadas (saludables).

ESCANEE EL CÓDIGO QR Y ENCUENTRE DATOS DE INTERÉS CIENTÍFICO.



Conoce más en acomerpollo.com



Avalado por:
Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo
Fundada en 1950




FENAVI
Federación Nacional de Avicultores de Colombia
Fondo Nacional Avícola



Caso clínico

Cáncer paratiroideo como causa de fractura y osteoporosis secundaria en el adulto mayor: reporte de caso y revisión de la literatura

J. Andrea Huertas-Quintero ¹, María Camila Romero ¹, Juan Antonio Trejos ² y Luis Miguel Maldonado ¹

¹Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional, Bogotá, Colombia.

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Huertas-Quintero JA, Romero MC, Trejos JA y Maldonado LM. (2021). Cáncer paratiroideo como causa de fractura y osteoporosis secundaria en el adulto mayor: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e693. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.693>

Recibido: 13/Jun/2019

Aceptado: 19/Abr/2021

Publicado: 20/sept/2021

Resumen

Introducción: El carcinoma paratiroideo es infrecuente y más en población geriátrica, afecta el metabolismo óseo y es enmascarado por patologías comunes que causan fracturas de bajo impacto.

Objetivo: Ilustrar el cáncer paratiroideo dentro del estudio de las fracturas patológicas y la osteoporosis secundaria, para favorecer el diagnóstico temprano en el adulto mayor.

Presentación del caso: Mujer de 71 años con osteoporosis presentó fractura de fémur mientras caminaba. Se evidenció síndrome constitucional, anemia, nefrolitiasis y lesiones osteolíticas; se consideró metástasis óseas versus tumores pardos. Se descartaron neoplasias ginecológicas frecuentes y tumores de células plasmáticas. Estudios tomográficos mostraron nódulo pulmonar y nódulo tiroideo (4 cm), el perfil fosfocálcico indicó hiperparatiroidismo primario, gammagrafía paratiroidea Tc99 MIBI fue negativa. Previa dosis de zoledronato, se realizó exploración de paratiroides, hemitiroidectomía izquierda en bloque y paratiroidectomía superior derecha. Histología e inmunohistoquímica de masa cervical reportó carcinoma de paratiroides. Seguimiento posquirúrgico indicó parathormona y calcio elevado, e imágenes con metástasis pulmonares.

Discusión y conclusión: Las fracturas por osteoporosis son frecuentes, pero ante fracturas atípicas y/o puntaje $Z \leq -2$, se deben considerar causas tumorales, infecciosas y evaluación temprana del metabolismo fosfocálcico. El cáncer de paratiroides es más frecuente alrededor de los 50 años, pero puede presentarse a cualquier edad; en adultos mayores comparte características clínicas con entidades prevalentes como osteoporosis posmenopáusica, nefrolitiasis y nódulo tiroideo. El cáncer paratiroideo tiene un espectro clínico amplio y debe ser una posibilidad diagnóstica ante fracturas patológicas o hiperparatiroidismo grave, incluso en ausencia de lesión paratiroidea en un Tc99 MIBI o en presencia de patología tiroidea. El abordaje quirúrgico temprano es la mejor opción terapéutica, y el diagnóstico histológico debe apoyarse en inmunohistoquímica por falta de características citológicas específicas del cáncer paratiroideo.

Palabras clave: neoplasias de las paratiroides, fracturas óseas, osteoporosis posmenopáusica, fracturas de cadera, nódulo tiroideo, hiperparatiroidismo primario.

Correspondencia: Andrea Huertas, Departamento de Medicina interna, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Calle 44 No. 59-75, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: jahuertasq@unal.edu.co

Parathyroid cancer as cause of fracture and secondary osteoporosis in the elderly adult: Case report and literature review

Abstract

Background: Parathyroid carcinoma is a rare entity and it is even rarer in geriatric patients. It affects bone metabolism; it is often confused with common pathologies that cause low-impact fracture

Objective: To illustrate parathyroid cancer in the study of pathological fractures and secondary osteoporosis, to favor early diagnosis in the elderly.

Case presentation: A 71-year-old woman with osteoporosis presented femur fracture while she was walking. Constitutional symptoms, anemia, nephrolithiasis, and osteolytic lesions were documented; presence of bone metastatic disease vs brown tumors were considered. Frequent gynecological neoplasms and plasma cell tumors were ruled out. Tomographic studies showed pulmonary nodule and thyroid nodule (4cm), evaluation of phospho-calcium metabolism indicated primary hyperparathyroidism, Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy was negative. After receiving zoledronate, the patient underwent exploratory surgery, left thyroidectomy with its parathyroid in bloc and right upper parathyroidectomy. Histopathology and immunohistochemistry of neck mass reported parathyroid carcinoma. Post-surgical follow-up showed higher PTH elevation and hypercalcemia, and follow-up images showed multiple lung metastasis.

Discussion and conclusion: Osteoporotic fractures are frequent, however, when there is presence of atypical fractures and/or a Z-score ≤ -2 , tumoral and infectious causes, as well as the early evaluation of phospho-calcium metabolism must be considered. Parathyroid carcinoma is more frequent around age fifty. However, it can occur at any age. In the elderly, it shares clinical characteristics with prevalent etiologies such as postmenopausal osteoporosis, nephrolithiasis, and thyroid nodule. Parathyroid cancer has a broad clinical spectrum and should be a diagnostic possibility in atypical fractures, and severe hyperparathyroidism, even in the absence of parathyroid lesion in a 99m-MIBI-SPECT or in the presence of thyroid disease. Early surgical approach is the best therapeutic option. Histological diagnosis must be supported on immunohistochemistry due to a lack of specific cytologic features in parathyroid cancer.

Keywords: Parathyroid Neoplasms; Fractures, Bone; Osteoporosis, Postmenopausal; Hip Fractures, Thyroid Nodule; Hyperparathyroidism, Primary.

Destacados

En fracturas atípicas, patológicas o puntaje $Z \leq -2$ deben estudiarse tempranamente causas de osteoporosis secundaria.

En adultos mayores con hiperparatiroidismo grave se debe sospechar cáncer paratiroideo.

El diagnóstico histológico requiere inmunohistoquímica (presencia de PTH intracelular y ausencia de tiroglobulina).

En cáncer paratiroideo la mejor opción terapéutica es la cirugía temprana y en bloque.

Introducción

El cáncer paratiroideo es infrecuente con prevalencia anual del 0.005 % (1), se confunde con patologías más prevalentes por su inespecífico espectro clínico, esta característica retrasa el diagnóstico y tratamiento, afectando la sobrevida y calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, el mejor tratamiento descrito es la resección en bloque, pero si es tardía se producen complicaciones derivadas de la hipercalcemia, las metástasis y el compromiso óseo (2), con mayor carga de enfermedad y costos para

los sistemas de salud.

Las neoplasias paratiroides malignas son responsables del 1% de los hiperparatiroidismos primarios (3), por tanto, hay pocos casos reportados desde 1904 cuando De Quervain describe el primero (4). En la literatura latinoamericana disponible en web, por su dificultad diagnóstica, hay 12 casos (5–8), de los cuales tres se han reportado en Colombia (9–11).

Las diversas presentaciones clínicas del carcinoma paratiroideo dificultan el reconocimiento temprano, aún más en población geriátrica y especialmente si no

está presente entre las opciones del clínico. El objeto de este artículo es ilustrar el cáncer paratiroideo dentro del estudio de las fracturas patológicas y la osteoporosis secundaria, para favorecer el diagnóstico temprano en el adulto mayor.

Presentación del caso

Mujer de 71 años, delgada, con buena funcionalidad previa (Barthel 100/100) y antecedente de osteoporosis, presentó dolor súbito y limitación para la marcha por fractura subcervical de fémur izquierdo (Figura 1), se programó osteosíntesis

considerando fractura por fragilidad. Al ampliar estudios se documentó síndrome constitucional de dos meses de evolución, nefrolitiasis, anemia microcítica y lesiones osteolíticas generalizadas (Figura 2). Se consideraron neoplasias de células plasmáticas como el mieloma múltiple y metástasis óseas de neoplasias ocultas, como las ginecológicas. Estudios tomográficos mostraron nódulo pulmonar inespecífico con derrame pleural escaso y nódulo tiroideo de 4 cm (Figura 3), ecografía de tiroides indicó nódulo de alto riesgo y biopsia por trucut reportó adenoma folicular oncocítico.



Figura 1. Radiografía de fémur. Fractura a nivel intertrocanterico izquierdo con ascenso de la diáfisis femoral, cambios por osteoporosis y lesiones osteolíticas. Ampliación con TAC reporta fractura intracapsular de fémur izquierdo, que sugiere proceso atípico.

Fuente: los autores.

Tabla I. Perfil fosfocálcico del caso. Se presentan rangos de los valores bioquímicos del perfil fosfocálcico del caso, cuando había reportes de la misma variable diferentes al valor al inicio de los síntomas y el valor posquirúrgico. Los rangos se presentan de mayor a menor o de menor a mayor, según la tendencia en el orden cronológico de los estudios.

PERFIL BÁSICO	Calcio* Corregido (mg/dL)	PTH*** intacta (pg/ml)	Fosfatasa Alcalina (U/L)	Calcio iónico (mmol/L)	Fósforo (mg/dL)
Rango de referencia	8.4-10.2**	15-65	35-104	1.16-1.32	2.5-4.5
Inicial	-	-	-	1.99	2.1
Rango durante el seguimiento	17.5-10.1	479-721	259.2 -153	2.14-1.88	2.89-0.93
Posquirúrgico	11.8	1545	-	2.06	-
PERFIL EXTENDIDO	Creatinina (mg/dL)	Calcio en orina (mg/24 horas)	Fosfatasa Alcalina Específica de hueso (U/L)	25(OH) Vitamina D (nmol/L)	1,25(OH)₂ Vitamina D pmol/L
Rango de referencia	0.51-0.95	100-250	13-33.9+	52-72	19.9-79.3
Inicial	-	134.67 (2010 ml de orina)	52.7	22.1	
Rango durante el seguimiento	1.16-0.64				38- 63.2

*Corresponde a calcio colorimétrico corregido por la fórmula: calcio medido + [albúmina del paciente – 4 (albúmina normal esperada) x 0.8] (52).

** Corresponde a valores de referencia del calcio colorimétrico.

*** La PTHi se midió mediante inmunoensayo quimio-luminiscente de micropartículas.

+ Rango de referencia para mujeres en posmenopausia

La paciente presentó nueva fractura femoral atípica derecha por traslado a cama. Con evidencia de hipercalcemia y posibles tumores pardos se completó perfil fosfocálcico (Tabla I), documentando hiperparatiroidismo primario por lo que se solicitó una gammagrafía paratiroidea Tc99 MIBI, que fue negativa para lesiones tumorales. Previa estabilización clínica se realizó osteosíntesis femoral

izquierda y biopsia ósea; se protegió con 4 mg de ácido zoledrónico y se llevó a cirugía exploratoria de paratiroides, hemitiroidectomía izquierda en bloque y paratiroidectomía superior derecha. La patología e inmunohistoquímica (IHQ) de la masa cervical fueron compatibles con carcinoma paratiroideo de 2x1.5x3 cm (Figura 4), las paratiroides restantes no presentaron alteraciones histológicas. La



Figura 2. Radiografía de huesos largos. Lesión osteolítica en radio, sugestiva de metástasis óseas vs. tumor pardo.

Fuente: los autores.

paciente presentó elevación de la hormona paratiroidea (PTH) con hipercalcemia en la primer semana posquirúrgica y en tomografía se evidenciaron múltiples nódulos pleurales sugestivos de metástasis. El PET-CT reportó compromiso pulmonar y óseo múltiple. La biopsia ósea fue

compatible con tumor pardo. Al momento de este reporte la paciente se encuentra con movilidad limitada, bajo control de hipercalcemia con denosumab 120 mg SC mensual y tratamiento de soporte paliativo por metástasis pulmonares.

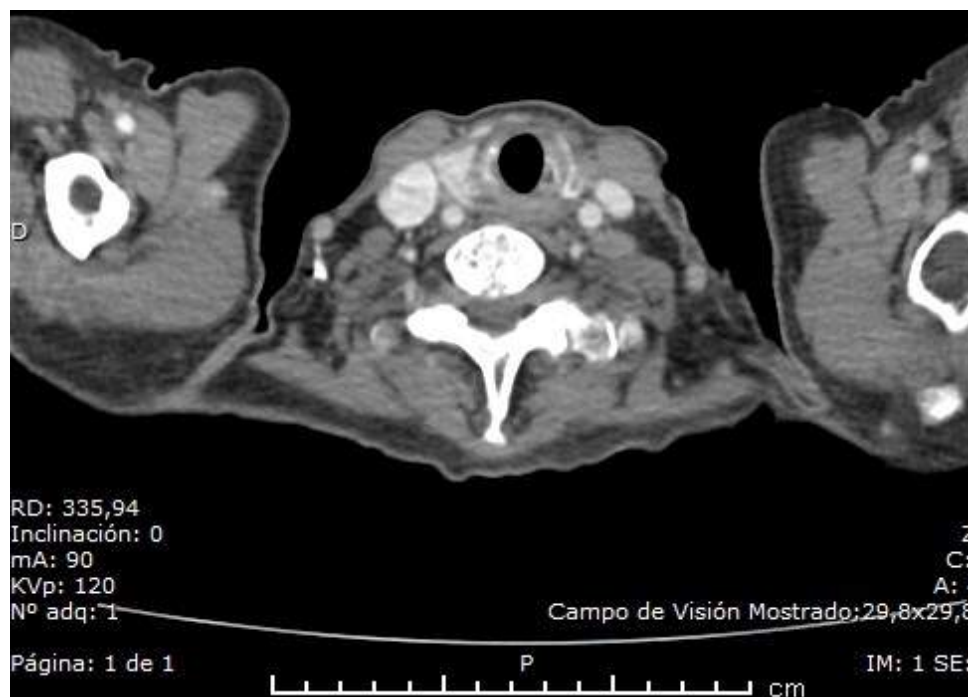


Figura 3. TAC contrastado de cuello. Nódulo tiroideo izquierdo de alto riesgo. Biopsia reporta: nódulo sólido tiroideo izquierdo, lesión folicular oncocítica con gruesa capa de tejido conjuntivo denso que presenta algunas calcificaciones, no se aprecia invasión vascular o perineural.

Fuente: los autores.

Discusión

La fractura es una solución de continuidad del hueso, producida por fuerzas mecánicas que superan la resistencia ósea; las causas son trauma de alta energía, repetidos estímulos compresivos (fracturas de fatiga o estrés) o debilidad ósea (fractura de bajo impacto) (12, 13).

La fractura de bajo impacto genera altos costos para los sistemas de salud, en Colombia se estima mayor a 340 millones de pesos anuales (14) que equivalen a 530 SMMLV¹, además es un motivo de consulta frecuente y en adultos mayores son principalmente por osteoporosis (15, 16); en

mujeres posmenopáusicas solo las fracturas de cadera tienen incidencia de 300 casos por 100 000 mujeres/año (17), en Colombia se estima en 127/100 000 mujeres/año (18); la mortalidad es del 9 % a los 30 días (19) y la discapacidad representa 0.83 % de la carga global de enfermedad en el mundo por no transmisibles (15).

Fracturas de bajo impacto

Si ocurre una fractura espontánea o por una fuerza que en condiciones normales no la ocasiona (fractura de bajo impacto), existe una insuficiencia del tejido óseo (20). Aunque no existe una clasificación estándar

¹Estimación realizada a partir del SMMLV (salario mínimo mensual legal vigente) para el año 2015 (58) y la estimación total de costos realizada para el año 2015 (14).

(21), frente a estas fracturas resulta útil diferenciar si son por fragilidad, patológicas o atípicas.

Fractura por fragilidad: es la que ocurre en el húmero, la cadera, la muñeca, la columna o la pelvis, por una caída desde la misma altura de la persona o de una altura menor. Se ocasiona por una baja masa ósea y/o alteraciones de la microarquitectura ósea (22).

Fractura patológica: esta se origina por la pérdida localizada de la resistencia ósea, por enfermedades subyacentes que afectan la totalidad del esqueleto (mieloma múltiple,

osteomalacia, osteogénesis imperfecta) o de manera focal (tumores, infecciones, cuerpos extraños, desuso) (20).

Fractura atípica: es la fractura de la diáfisis femoral que cumple los criterios mayores aceptados para su diagnóstico, según The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) del año 2013 (23). Generalmente, se presentan como raras complicaciones del uso prolongado de fármacos que causan una gran supresión del recambio óseo, que algunos denominan "hueso congelado" (24,25).

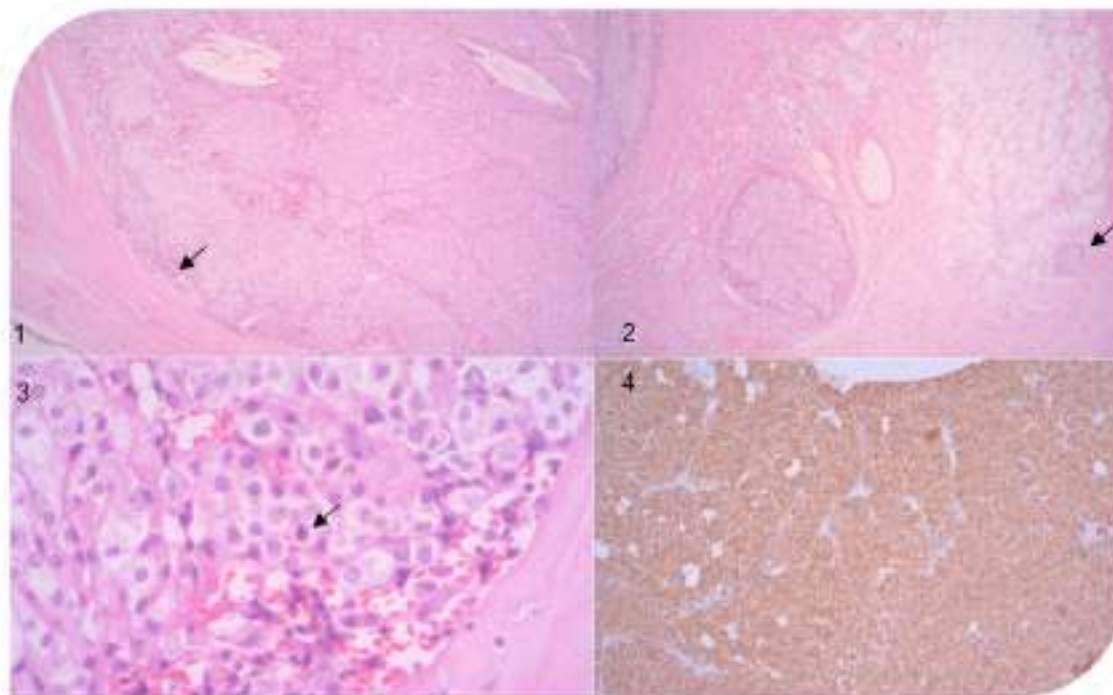


Figura 4. Patología. Tumor de configuración nodular constituido por grupos expansivos y trabéculas gruesas de células amplias de citoplasma eosinófilo pálido con núcleos de tamaño intermedio, algunos hiper cromáticos con nucléolos evidentes y ligera atipia. La neoplasia posee estroma fibrovascular y está rodeada por cápsula fibrosa gruesa en la que hay implantes de tamaño variable del tumor que comprometen focalmente los tejidos blandos adyacentes. Fotografías: 1. Cápsula fibrosa; 2. Invasión focal del tejido blando; 3. Anisonucleosis y figura mitótica; 4. Inmunohistoquímica para PTH++. IHQ también fue positivo para cromogranina++, calcitonina+, Ki67 10 %. Negativo para CK19, TTF1, tiroglobulina, proteína S100, CD10 y CEA.

Fuente: los autores.

La paciente presentada es una adulta mayor con osteoporosis y fractura de bajo impacto. En este contexto se puede considerar que presentó una fractura por fragilidad; sin embargo, una completa historia clínica y valoración radiológica permitió determinar que las fracturas eran patológicas, incluso la segunda cumple los criterios de una fractura atípica. La fractura atípica, a diferencia de las causadas por fragilidad, tiene una incidencia muy baja (1.6/100 000 pacientes/año) (26), y su presentación obliga a descartar causas diferentes a la osteoporosis posmenopáusica o senil (27).

Enfoque de la osteoporosis secundaria

La osteoporosis asociada a patologías subyacentes o a efectos adversos de fármacos se clasifica como osteoporosis secundaria, sus etiologías son múltiples (Tabla II). Es responsable del 64 % de la osteoporosis en hombres, del 50 % en mujeres pre y perimenopáusicas, y del 20 % al 30 % en las mujeres posmenopáusicas (28). Las causas secundarias más probables en el caso clínico (de acuerdo con la naturaleza de las lesiones) eran mieloma múltiple, metástasis óseas y enfermedades metabólicas como el hiperparatiroidismo.

Hiperparatiroidismo primario y diagnóstico de cáncer paratiroideo

El hiperparatiroidismo primario es debido al incremento autónomo e inapropiado de las concentraciones de la PTH en la sangre, que conduce a un estado de hipercalcemia e hipofosfatemia; es más

prevalente en mujeres y especialmente en la posmenopausia. La incidencia varía de 0.4 a 82 casos/100 000 pacientes/año, y se incrementa con la edad (29). Es causado por un adenoma paratiroideo (80 % de los casos), una hiperplasia glandular (9 % al 15 %), adenomas múltiples (2 % al 5 %) y rara vez por un cáncer de paratiroides (1 %) (1).

La presentación del cáncer de paratiroides puede ser esporádica o asociada a síndromes genéticos hereditarios, principalmente, por mutaciones del gen HRPT2/CDC73 que codifica para la parafibromina, proteína relevante en la inhibición de la proliferación celular. La mutación de CDC73 se ha encontrado en el síndrome de hiperparatiroidismo asociado a tumor de mandíbula (HPT-JT), en el carcinoma paratiroideo esporádico e, infrecuentemente, en el hiperparatiroidismo aislado familiar (30).

El diagnóstico histológico del cáncer de paratiroides es difícil, incluso se confunde con los adenomas paratiroides, porque no poseen características citopatológicas específicas, y por eso para su diagnóstico se requiere tener la evidencia de invasión local a estructuras subyacentes (31, 32). En el caso presentado, la histología preliminar reportaba un tumor epitelial de difícil caracterización, con diagnóstico diferencial principal entre carcinoma medular variante paraganglioma-like, carcinoma folicular y adenoma atípico de glándula paratiroides.

La pérdida de la expresión de la parafibromina se evidencia entre el 67 % y el 77 % de los cánceres paratiroides, y es muy raro encontrarlo en patologías benignas de las glándulas paratiroides. Se utiliza como marcador de mutación inactivante bialélica de CDC73, y se asocia a disminución de

Tabla II. Diagnóstico diferencial de osteoporosis secundaria y su enfoque inicial

Causas secundarias (22)	Abordaje según impresión diagnóstica
Hipogonadismo* (biológico o inducido)	Testosterona total, LH / Estradiol, FSH
Medicamentos / tóxicos	Corticoides* / alcoholismo* / inmunosupresores/ heparina / anticonvulsivantes / antidepresivos / inhibidores de la proteasa.
Hipertiroidismo	TSH/ verificar uso de suplencia tiroidea / T4L, T3 total.
Déficit de vitamina D (osteomalacia)	25 Hidroxi-Vitamina D
Hiperparatiroidismo primario/ hipercalciuria idiopática	Hormona paratiroidea intacta, calcio total, albúmina, fósforo / calcio en orina de 24 horas.
Enfermedad renal crónica / trasplante renal	Creatinina, tasa de filtración glomerular / seguimiento estrecho en los primeros seis meses.
Condiciones nutricionales: enfermedad celiaca/ enfermedad inflamatoria intestinal / cirugía bariátrica/ anorexia / hepatopatía	IgG -IgA transglutaminasa Estudio endoscópico con estudio histopatológico. Transaminasas, GGT, bilirrubinas.
Enfermedades hematológicas: mieloma múltiple/ mastocitosis sistémica/ leucemia/ linfoma	Hemograma (según se requiera, frotis de sangre periférica / electroforesis de proteínas/ biopsia de médula ósea).
Otros trastornos hormonales: Síndrome de Cushing / acromegalia	Cortisol urinario en 24 h o cortisol post dexametasona 1 mg o cortisol salival nocturno. IGF-1.
Enfermedades autoinmunes	Perfil autoinmune según corresponda.

*Principales causas de osteoporosis secundaria en hombres (28).

En mujeres la primera causa de osteoporosis secundaria es el uso de corticoides. El déficit de vitamina D debe ser con niveles por debajo de 10 ng/ml. Las causas de osteoporosis secundaria deben ser investigadas ante fracturas atípicas, patológicas y en densidad mineral ósea respecto al mismo grupo poblacional por debajo a 2 desviaciones estándar (puntaje $Z \leq -2$ DE) (43).

sobrevida y necesidad de seguimiento a largo plazo y de seguimiento familiar (1, 32, 33). Si bien se han reportado dificultades en el desarrollo e interpretación, la pérdida de

tinción nuclear de parafibromina promete sensibilidad hasta del 96 % y especificidad del 99 % para carcinoma paratiroideo (31). Actualmente, se están validando paneles

²Proteína con efecto antiapoptótico implicada en adhesión de células tumorales, proliferación, diferenciación, angiogénesis, progresión del cáncer y metástasis.

³Proteína específica neuronal y neuroendocrina relacionada con ubiquitina y apoptosis.

de IHQ con parafibromina, Galactina-3², PGP9.5³ y/o Ki67, que, además de sensibles (79 %) y específicos (100 %) (34), pueden ser factores pronósticos tempranos (35). Sin embargo, tales marcadores no están ampliamente disponibles y el diagnóstico debe hacerse por hallazgos morfológicos más la identificación por inmunohistoquímica de PTH intracelular con ausencia de tiroglobulina y de calcitonina (36).

Schantz & Castelman postularon desde 1973 las presentaciones histológicas más frecuentes de carcinoma paratiroideo, en un estudio con 67 casos: trabéculas fibrosas (90 %), figuras mitóticas (81 %), invasión capsular (67 %) y vascular (12 %) (37).

En el caso que se presenta, la existencia de una cápsula fibrosa gruesa con implantes de tamaño variable del tumor, la extensión focal a tejidos blandos adyacentes y el conteo mitótico (Figura 4), aunque no son inequívocos, sugirieron el diagnóstico de carcinoma paratiroideo que se confirmó mediante la IHQ: índice de proliferación Ki 67 10 %, marcación positiva para PTH, marcación negativa para tiroglobulina y para otros marcadores que descartaron diagnósticos diferenciales. Cabe resaltar que aunque la calcitonina usualmente es negativa, ya ha sido reportada en carcinomas paratiroideos y su marcación en la IHQ fue débil (38).

Características clínicas y progresión del cáncer paratiroideo

El hiperparatiroidismo primario se presenta en promedio a los 50 años de edad y afecta principalmente a mujeres. En una serie latinoamericana de 67 casos de

hiperparatiroidismo primario, el rango de edad de los afectados fue de 22 a 80 años y el 77.6 % fueron mujeres (5). A diferencia del hiperparatiroidismo, el carcinoma de paratiroides se distribuye igual por sexo, y presenta un rango más amplio de edad 15 a 81 años, pero con similar edad media de presentación (4, 39).

El carcinoma paratiroideo se presenta como un hiperparatiroidismo primario, pero con mayor grado de alteración bioquímica; el calcio sérico varía entre 10.6 mg/dL y 22 mg/dL, la elevación en PTH intacta puede variar entre 5 y 50 veces el límite superior del laboratorio, el 65 % de los pacientes cursan con niveles de calcio mayores a 14 mg/dL y concentraciones de PTH de 5 a 10 veces por encima del rango de referencia (40). La mayoría de los casos se presentan con elevación de la fosfatasa alcalina mayor a 10 veces el límite superior de la normalidad y disminución del nivel de fósforo sérico (Tabla III). Para el caso hay concordancia bioquímica con la literatura (tablas I, III).

La enfermedad renal es una presentación clínica muy frecuente (32 % al 70 %) (40), especialmente la litiasis renal que está en el 65 % de los pacientes al momento del diagnóstico (5), sin ser advertida previamente, como en el caso de la paciente.

La enfermedad ósea puede presentarse entre el 34 % y el 73 % de los casos (40) como fracturas atípicas, osteoporosis grave u osteítis fibrosa quística (hasta en el 35 % de los pacientes). A diferencia del caso presentado, las múltiples fracturas por fragilidad se observan más en personas jóvenes (5).

El carcinoma paratiroideo puede presentarse como masa cervical entre el 30 % y el 76 % de los pacientes (4), por

Tabla III. Perfiles fosfocálcicos reportados en casos de cáncer paratiroideo

Estudio	Calcio* (mg/dL)	PTH intacta (pg/mL)	Fosfatasa alcalina (Ui/L)	Calcio iónico (mmol/L)	Fósforo (mg/dL)	Observaciones
Casos internacionales no latinoamericanos						
Wynne 1992 (53)	14.6	-	-	-	2.3	Serie de 43 casos. No se reportan unidades de PTH, solo veces de elevación del límite superior (media de 10.2 veces).
Kim 2016 (54)	10.6	1279.4	1297	-	-	Hiperparatiroidismo terciario.
Presa Fernandez 2018 (55)	-	301		2.8	2.72	Caso europeo. PTH 4.6 veces el límite superior.
Mori 2014 (56)	15.0	3321	6032	-	2.5	Caso asiático. No reporta referencia para PTH.
Kolsi 2017 (57)	-	1088	2870	4.1	-	Caso africano. PTH 13 veces el valor normal.
Casos latinoamericanos						
Rocha 2010 (7)	15.9	756	868	-	-	
Rios 2005 (6)	15.1	1618	5713	-	1.2	
Hernández 2003 (8)	-	100 136 323.7	-	-	-	Serie de 3 casos. No hay reporte de calcio y fósforo porque no tiene unidades.
Casos en Colombia						
Acuña 2018 (10)	17.2	975.6	-	-	-	
Puerta 1992 (9)	13.5	-	4535	-	2.0	Se determinó paratohormona segmento medio (del aminoácido 44 al 68) por RIA de 270.8 mg/dL (Referencia 0-27)
Latorre 1990 (11)	13.6 16.2	- 66	174 89	- -	3.39	Serie de 2 casos. No se determinó PTH en el primer caso.
Caso actual	17.5	721	259	2.14	0.93	Valores con mayor desviación del rango de referencia, entre los estudios prequirúrgicos. PTH 11 veces el límite superior.

*Corresponde a calcio sérico colorimétrico.

La tabla se presenta con énfasis regional y nacional. Se buscaron casos y series de casos mediante PubMed, BIREME-Lilacs y Google Escolar, con los términos MeSH y DeCS correspondientes: carcinoma, parathyroid OR parathyroid neoplasm. Se preferían series de casos, en su defecto se seleccionaron los casos que tuvieran los valores bioquímicos del perfil fosfocálcico.

Si se requería, se convertían las unidades de calcio o fósforo de mol/L a mg/dL, por ser las unidades más utilizadas en Colombia, también se realizó la conversión de unidades de iPTH de pmol/L a pg/mL según correspondiera, utilizando el factor de conversión de 9,5, derivado de su peso molecular (9 500 Da) (19).

tanto, debe diferenciarse de un nódulo tiroideo de riesgo intermedio o alto asociado a hiperparatiroidismo primario (1, 41). En la paciente, un probable nódulo tiroideo de alto riesgo, por características tomográficas, ecográficas y citológicas, generó confusión.

La gammagrafía paratiroidea negativa es una situación reportada en la literatura (42, 43). La sensibilidad de la gammagrafía para carcinoma paratiroideo es baja (~33%), igual que para adenoma múltiple (30%), a diferencia de la sensibilidad para adenomas solitarios (89%) e hiperplasias paratiroideas (45%) (10).

Otras manifestaciones menos frecuentes asociadas a la hipercalcemia incluyen gastritis (25.3%), osteopenia (20.9%), crisis paratiroidea (12%), úlcera péptica (7.4%) y, de forma menos frecuente, pancreatitis (2.9%), gota (2.9%) (5), síntomas constitucionales (44) y anemia (6) e incluso presentaciones asintomáticas (7%) (40).

El cáncer paratiroideo tiene altas tasas de recurrencia (40% al 60%), con una media de supervivencia de 14.3 años. La enfermedad no operable o diseminada conlleva a tasas de mortalidad del 35% (45).

El tratamiento va dirigido a controlar la hipercalcemia, pero ante la sospecha de carcinoma de paratiroides se debe reseccionar la lesión en bloque junto con el lóbulo tiroideo ipsilateral, evitar cualquier ruptura de la cápsula tumoral por el riesgo de diseminación y, de ser posible, lograr márgenes amplios y limpios con resección de las estructuras en apariencia comprometidas. La disección de los ganglios linfáticos cervicales se realizará en casos de sospecha de compromiso metastásico. La disección profiláctica del

compartimento central ganglionar no es clara en cuanto a beneficio pronóstico. Cuando no se sospecha el cáncer y el diagnóstico es posoperatorio por hallazgos histológicos, se debe reintervenir porque posiblemente la resección amplia sea el factor pronóstico más importante (1, 46). La resección radical como primera línea mejora la supervivencia libre de enfermedad en 8 años y la supervivencia libre de reoperación por recaída en 7 años (47), entonces, la baja sospecha prequirúrgica disminuye notablemente las probabilidades de éxito.

Otros tratamientos para la adyuvancia como la radioterapia son controversiales, y aunque hay algunos casos reportados de respuesta favorable, por lo infrecuente de la condición, actualmente no se tiene suficiente evidencia para su recomendación a favor o en contra (48).

La quimioterapia no ha demostrado respuesta favorable en general, sin embargo, hay un reporte reciente del uso de temozolamida con remisión por largo tiempo en una mujer (45). En un reporte de caso reciente de una mujer con metástasis pulmonar el inicio de sorafenib (inhibidor multicitinasa) disminuyó el tamaño de las lesiones pulmonares y evitó la progresión del hiperparatiroidismo (49). Se requieren más estudios para indicar el uso de esta terapia en el tratamiento, aunque parece prometedora.

La identificación apropiada con imágenes de las recurrencias y su resección, cuando es posible, ayudan al control de las complicaciones. Hay pocos casos en el seguimiento con ¹⁸F-FDG PET/CT, y se pueden confundir los hallazgos esqueléticos de enfermedad metastásica con los propios de la enfermedad metabólica ósea del hiperparatiroidismo (como los tumores

pardos), por tanto el análisis del PET debe ser cuidadoso (50). Las complicaciones derivadas de la hipercalcemia y las fracturas son las condiciones que conllevan mayor morbilidad y mortalidad en comparación con las masas tumorales.

En los pacientes con enfermedad persistente o recaída local el tratamiento quirúrgico citoreductor y la resección con márgenes amplios facilita el control del calcio asociado al tratamiento médico, aunque no sea curativa (51).

Conclusiones

Las fracturas son frecuentes en la población geriátrica femenina, causadas principalmente por osteoporosis posmenopáusica, sin embargo, cuando se presentan fracturas atípicas o una mayor pérdida de la densidad mineral ósea respecto al mismo grupo poblacional (puntaje $Z \leq -2$) se deben evaluar causas secundarias como tumorales, tóxicas, infecciosas o metabólicas.

En el enfoque inicial de las causas secundarias frecuentemente se difiere la evaluación del metabolismo fosfocálcico, postergando el reconocimiento temprano de patologías con alta carga de morbilidad, mortalidad y costos para los sistemas de salud, tales como el hiperparatiroidismo primario y el carcinoma paratiroideo.

El hiperparatiroidismo primario y el carcinoma paratiroideo también pueden presentarse clínicamente como un nódulo tiroideo y/o nefrolitiasis recurrente, por lo que deben ser considerados dentro de los diagnósticos diferenciales de tales patologías, que son más prevalentes.

El éxito del tratamiento de la neoplasia

paratiroidea requiere del diagnóstico oportuno (con estudio histológico apoyado en inmunohistoquímica) y de un abordaje quirúrgico en bloque, dado que otras terapias no han demostrado control efectivo de la enfermedad.

Agradecimientos

A los doctores del HUN Carlos Alfonso Cortés, médico radiólogo, y Ángel Yobany Sánchez, médico patólogo, por el apoyo con las imágenes y lectura de las mismas.

Conflicto de interés

No existe conflicto de intereses, este estudio fue adelantado con recursos propios. Como declaración de transparencia, se afirma que el manuscrito es un relato honesto, preciso y transparente del estudio que se presenta, y no se ha omitido algún aspecto importante del mismo.

El proceso de confirmación diagnóstica se realizó en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN), sin embargo, la paciente recibió atención médica en diferentes instituciones de salud de Bogotá, D.C., Colombia.

Referencias

- [1] Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma. In: *Frontiers of hormone research* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan. 26]. Pp. 63-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30641523>. <https://doi.org/10.1159/000491039> ↑Ver páginas 66, 72, 73, 76

- [2] Benchafai I, Afani L, Errami N, Hemmaoui B, Errihani H, Benariba F. Giant parathyroid carcinoma: diagnostic difficulties and therapeutic strategies. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan. 19]; 26:211. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28690726>. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.211.8770> ↑Ver página 66
- [3] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* (London, England) [Internet];. 2018 Jan. 13 [cited 2019 Jan. 26]; 391(10116):168-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28923463>. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7) ↑Ver página 66
- [4] Herrera AA, Aranda P, Díaz JA. Cáncer de paratiroides: revisión de literatura. *Rev Española Enfermedades Metabólicas Óseas* [Internet]. 2007 nov. 1 [cited 2019 Apr. 28]; 16(6):124-9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-cancer-de-paratiroides-revision-de-13111857>. [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(07\)73511-0](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(07)73511-0) ↑Ver páginas 66, 74
- [5] Mendoza-Zubieta V, Zamudio-Villarreal JF, Peña-García JF, Marín-Méndez A, Martínez-Martínez L, Mercado-Atri M. Primary hyperparathyroidism: A report of 67 cases. The experience of 5 years at the IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI Specialties Hospital. *Cir* [Internet]. 2003 [cited 2019 Jan. 19]; 71(5):363-8. Available from: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=596> ↑Ver páginas 66, 74, 76
- [6] Ríos SL, Sapunar ZJ, Roa El. Hiperparatiroidismo primario con compromiso esquelético grave: un caso de carcinoma paratiroideo. *Rev Med Chil* [Internet]. 2005 en. [citado 2019 en. 19]; 133(1):77-81. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=en <https://doi.org/10.4067/S0034-98872005000100010> ↑Ver páginas 66, 75, 76
- [7] Rocha AL, Suazo LC, González PM, Lee Ch K, Rossel DG. Hiperparatiroidismo primario y cáncer de paratiroides: Caso clínico. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2010 oct. [citado 2019 en. 19]; 62(5):512-5. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262010000500016&lng=en&nrm=iso&tlng=en <https://doi.org/10.4067/S0718-40262010000500016> ↑Ver página 66, 75
- [8] Hernández-Sánchez V, Silva-Ortiz J, Martínez-Lara E, Díaz-Villanueva D, Chávez Martínez MÁ. Carcinoma de la glándula paratiroides. Reporte preliminar y descripción de tres casos. *Rev Sanid Milit* [Internet]. 2003 oct. 31 [citado 2019 en. 19]; 57(5):313-7. Available from: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=75147> ↑Ver página 66, 75
- [9] Puerta JD, Aristizabal H. Carcinoma de Paratiroides. *Rev Colomb Cirugía* [Internet]. 1992 [citado 2019 abr. 20]; 7(3). Available from: <https://encolombia.com/medicina/http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- revistas-medicas/cirugia/vc-073/carcinoma-paratiroides/ ↑Ver página 66, 75
- [10] Acuña-Hernández M, Morales T, González A, Sarmiento J. Carcinoma de paratiroides: hallazgo en gammagrafía con 99mTc- Sestamibi - Alasbimn Journal. Alasbimn J [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan. 19]; ISSN: 0717. Available from: <http://www.alasbimnjournal.net/a/184> ↑Ver páginas 66, 75, 76
- [11] Latorre G, García J, Castelblanco J. Acta Médica Colombiana. Acta Médica Colomb [Internet]. 1990; 15(5):323-8. Available from: <http://www.actamedicacolombiana.com/cont.php?id=98&id2=922> ↑Ver página 66, 75
- [12] Laura-Asillo E, Román-Pérez F, Villarín-Castro A, Hernández-Sanz A. Fractura atípica de fémur secundaria al uso de bifosfonatos. Laura-Asillo EG, Román Rev Clínica Med Fam [Internet]. 2017; 10(2):141-4. Available from: www.redalyc.org/articulo.oa?id=169652040009 ↑Ver página 70
- [13] Tencer AF, Johnson KD. Biomechanics in orthopaedic trauma [Internet]. London: Martin Dunitz. 1994. 300 pp. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268003396900376> ↑Ver página 70
- [14] García J, Guerrero ÉA, Terront A, Molina JF, Pérez C, Jannaut MJ, et al. Costos de fracturas en mujeres con osteoporosis en Colombia. Acta Medica Colomb [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr. 28]; 39(1):46-56. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000100011 ↑Ver página 70
- [15] Palacios S, Christiansen C, Sánchez-Borrego R, Gambacciani M, Hadji P, Karsdal M, et al. Recommendations on the management of fragility fracture risk in women younger than 70 years. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2012 Oct. 7 [cited 2019 Jan. 23]; 28(10):770-86. Available from: https://www.academia.edu/17509439/Recommendations_on_the_management_of_fragility_fracture_risk_in_women_younger_than_70_years <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.679062> ↑Ver página 70
- [16] Watts NB. Postmenopausal Osteoporosis: A Clinical Review. J Women's Heal [Internet]. 2018 sept. [cited 2019 Jan. 26]; 27(9):1093-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29583083> <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6706> ↑Ver página 70
- [17] IOF - International Osteoporosis Foundation. Hip Fracture Incidence Map [Internet]. Data y Publicaciones. 2019 [cited 2019 Apr. 28]. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/hip-fracture-incidence-map> ↑Ver página 70
- [18] Jaller-Raad JJ, Jaller-Char JJ, Lechuga-Ortiz JA, Navarro-Lechuga E, Johansson H, Kanis JA. Incidence of Hip Fracture in Barranquilla, Colombia, and the Development of a Colombian FRAX Model. Calcif Tissue Int [Internet]. 2013 Available from: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Jul. 8 [cited 2019 Apr. 28]; 93(1):15-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23471427> <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9717-7> ↑Ver página 70
- [19] Roche JJW, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2005 Dec. 10 [cited 2019 Apr. 28]; 331(7529):1374. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299013> <https://doi.org/10.1136/bmj.38643.663843.55> ↑Ver página 70, 75
- [20] Vaishya R, Agarwal AK, Banka PK, Vijay V, Vaish A. Insufficiency Fractures at Unusual Sites: A Case Series. *J Orthop case reports*. 2017; 7(4):76-9. ↑Ver páginas 70, 71
- [21] Miller T, Kaeding CC, Flanigan D. The classification systems of stress fractures: A systematic review. *Phys Sportsmed*. 2011; 39(1):93-100. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.02.1866> ↑Ver página 71
- [22] Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015 Sep. [cited 2019 May. 26]; 173(3):R131-51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4534332> <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0118> ↑Ver página 71, 73
- [23] LeBlanc ES, Rosales AG, Black DM, Genant HK, Dell RM, Friess DM, et al. Evaluating Atypical Features of Femur Fractures: How Change in Radiological Criteria Influenced Incidence and Demography of Atypical Femur Fractures in a Community Setting. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2017 Nov. 1 [cited 2019 Apr. 23]; 32(11):2304-14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.3221> <https://doi.org/10.1002/jbmr.3221> ↑Ver página 71
- [24] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. Vol. 29, *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014. Pp. 1-23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1998> ↑Ver página 71
- [25] Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan. 1; 31(1):16-35. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2708> ↑Ver página 71
- [26] Pedrazzoni M, Giusti A, Girasole G, Abbate B, Verzicco I, Cervellin G. Atypical femoral fractures in Italy: a retrospective analysis in a large urban emergency department during a 7-year period (2007-2013). *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2017 Sep. 9 [cited 2019 Jan. 26]; 35(5):562-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830385> <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0790-7> ↑Ver página 72

- [27] Miura T, Kijima H, Ishikawa N, Ebina T, Tani T, Chida S, et al. Comparison of Atypical and Osteoporotic Femoral Shaft Fractures in the Elderly: A Multicenter Study. *Adv Orthop* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan. 26]; 2018:1-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29862085> <https://doi.org/10.1155/2018/1068053> ↑Ver página 72
- [28] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* [Internet]. 2001;285(6):785-95. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/> <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785> ↑Ver página 72, 73
- [29] Wang A, Yuan L. Primary hyperparathyroidism. Vol. 7, *Clinical Case Reports*. Wiley- Blackwell Publishing Ltd. 2019. Pp. 849-50. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2035> ↑Ver página 72
- [30] Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferotti L, et al. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: Germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov.;89(11):5583- 91. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0294> ↑Ver página 72
- [31] DeLellis RA. Challenging Lesions in the Differential Diagnosis of Endocrine Tumors: Parathyroid Carcinoma. *Endocr Pathol* [Internet]. 2008 Dec. 5 [cited 2019 Jan. 26];19(4):221-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058032> <https://doi.org/10.1007/s12022-008-9050-2> ↑Ver página 72, 73
- [32] Cabané TP, Gac EP, Araya CD, Amat VJ, Rodríguez FF, Moyano SL, et al. Detección inmunohistoquímica de parafibromina en patología de paratiroides. *Rev Chil cirugía* [Internet]. 2013 febr. [citado 2019 en. 19];65(1):20-4. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262013000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en <https://doi.org/10.4067/S0718-40262013000100004> ↑Ver página 72, 73
- [33] Gill AJ, Lim G, Cheung VKY, Andrici J, Perry-Keene JL, Paik J, et al. Parafibromin- deficient (HPT-JT Type, CDC73 Mutated) Parathyroid Tumors Demonstrate Distinctive Morphologic Features. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2019 Jan. [cited 2019 Aug 9];43(1):35- 46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324469> <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001017> ↑Ver página 73
- [34] Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, Lennard TWJ, Aspinall SR. Parafibromin, Galectin-3, PGP9.5, Ki67, and Cyclin D1: Using an Immunohistochemical Panel to Aid in the Diagnosis of Parathyroid Cancer. *World J Surg* [Internet]. 2014 Nov. 8 [cited 2019 Aug. 16];38(11):2845-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002250> <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2700-2> ↑Ver página 74
- [35] Kumari N, Chaudhary N, Mishra P, Agarwal A, Krishnani N. Association of

- Biochemical and Histological Features with Parafibromin, Galectin-3, and PGP9.5 in Parathyroid Neoplasms. *World J Endocr Surg* [Internet]. 2019 Apr.; 11(1):6-14. Available from: <https://www.wjoes.com/doi/10.5005/jp-journals-10002-1246> <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1246> ↑Ver página 74
- [36] Wei CH, Harari A. Parathyroid Carcinoma: Update and Guidelines for Management. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2012 Mar. 12 [cited 2019 Jan. 25];13(1):11-23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-011-0171-3> <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0171-3> ↑Ver página 74
- [37] Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* [Internet]. 1973 Mar. 1 [cited 2019 Jan. 19];31(3):600-5. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197303\)31:3%3C600::AID-CNCR2820310316%3E3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197303)31:3%3C600::AID-CNCR2820310316%3E3.0.CO;2-0) [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197303\)31:3%3C600::AID-CNCR2820310316%3E3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197303)31:3%3C600::AID-CNCR2820310316%3E3.0.CO;2-0) ↑Ver página 74
- [38] Khan A, Tischler AS, Patwardhan NA, DeLellis RA. Calcitonin immunoreactivity in neoplastic and hyperplastic parathyroid glands: an immunohistochemical study. *Endocr Pathol* [Internet]. 2003 [cited 2019 Aug. 16];14(3):249-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586070> <https://doi.org/10.1007/s12022-003-0017-z> ↑Ver página 74
- [39] Wang P, Xue S, Wang S, Lv Z, Meng X, Wang G, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: A retrospective review of 234 cases. *Oncol Lett* [Internet]. 2017 Dec. [cited 2019 May. 8];14(6):7276-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29344163> <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7076> ↑Ver página 74
- [40] Quinn CE, Healy J, Lebastchi AH, Brown TC, Stein JE, Prasad ML, et al. Modern experience with aggressive parathyroid tumors in a high-volume new england referral center. *J Am Coll Surg*. 2015 Jun. 1;220(6):1054-62. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.007> ↑Ver páginas 74, 76
- [41] Builes CA, Román A, Góez E, Giraldo DP, Múnera JD, Uribe F, et al. Hiperparatiroidismo clásico asociado a carcinoma papilar de tiroides: reporte de caso y revisión. *Rev Med* [Internet]. 2006 [citado 2019 en. 19];14(1). Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91014114> ↑Ver página 76
- [42] Santiago-Chinchilla A, Ramos-Font C, Muros de Fuentes MA, Navarro-Pelayo Láinez M, Palacios-Gerona H, Moreno-Caballero M, et al. False negative scintigraphy with 99mTc-sestamibi in parathyroid carcinoma with associated brown tumors. Contributions of 18F-FDG-PET/CT. *Rev Española Med Nucl (English Ed)* [Internet]. 2011 Jan. 1 [cited 2019 Jan. 19];30(3):174-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1578200X11700249> <https://doi.org/10.1016/j.renu.2010.12.007>

- [org/10.1016/S1578-200X\(11\)70024-9](http://doi.org/10.1016/S1578-200X(11)70024-9)
 ↑Ver página 76
- [43] Hycza MD, Sargin P, Mete O. Parathyroid Lipoadenoma: a Clinicopathological Diagnosis and Possible Trap for the Unaware Pathologist. *Endocr Pathol* [Internet]. 2016 Mar. 19 [cited 2019 Jan. 19];27(1):34-41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12022-015-9404-5> <https://doi.org/10.1007/s12022-015-9404-5> ↑Ver página 73, 76
- [44] McCoy KL, Chen NH, Armstrong MJ, Howell GM, Stang MT, Yip L, et al. The small abnormal parathyroid gland is increasingly common and heralds operative complexity. *World J Surg*. 2014;38(6):1274-81. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2450-1> ↑Ver página 76
- [45] Storvall S, Ryhänen E, Bensch F V, Heiskanen I, Kytölä S, Ebeling T, et al. Recurrent Metastasized Parathyroid Carcinoma-Long-Term Remission After Combined Treatments With Surgery, Radiotherapy, Cinacalcet, Zoledronic Acid, and Temozolomide. *JBM Plus* [Internet]. 2018; 1-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478586/pdf/JBM4-3-na.pdf> <https://doi.org/10.1002/jbm4.10114> ↑Ver página 76
- [46] Wei-wei L, You-ben F, Qi Z, Xian-zhao D. Diagnosis and Treatment of Parathyroid Carcinoma : Report of Seven Cases and Review of Literature. *JSM Gen Surg Cases Images*. 2018;3:1-5. ↑Ver página 76
- [47] Wang P, Xue S, Wang S. Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: A retrospective review of 234 cases. *Oncol Lett*. 2017; 14:7276-82. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7076> ↑Ver página 76
- [48] Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS, et al. Parathyroid carcinoma: Is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* [Internet]. 2003 Dec. 1 [cited 2019 May. 8];98(11):2378-84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.11819> <https://doi.org/10.1002/cncr.11819> ↑Ver página 76
- [49] Rozhinskaya L, Pigarova E, Sabanova E, Mamedova E, Voronkova I, Krupinova J, et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol diabetes Metab case reports* [Internet]. 2017 [cited 2019 May. 9];2017. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28458892> <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0113> ↑Ver página 76
- [50] Tsushima Y, Sun S, Via MA. Brown Tumors Secondary To Parathyroid Carcinoma Masquerading As Skeletal Metastases on 18 F-Fdg Pet/Ct -a Case Report . *AACE Clin Case Reports*. 2019. <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0633> ↑Ver página 77
- [51] Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, Nicastro V, Romagnoli E, de Martino D, et al. Parathyroid carcinoma. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology*

- and Metabolism. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.11.002> ↑Ver página 77
- [52] Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* [Internet]. 1973 Dec. 15 [cited 2019 Aug. 15];4(5893):643-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4758544> <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5893.643> ↑Ver página 68
- [53] Wynne AG, Van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1992 Jul. [cited 2019 Jan 26];71(4):197-205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1518393> <https://doi.org/10.1097/00005792-199207000-00002> ↑Ver página 75
- [54] Kim BS, Ryu HS, Kang KH, Park SJ. Parathyroid carcinoma in tertiary hyperparathyroidism. *Asian J Surg* [Internet]. 2016 Oct. 1 [cited 2019 Jan. 19]; 39(4):255-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1015958413000080> <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2013.01.007> ↑Ver página 75
- [55] Presa Fernandes JM, Paiva C, Correia R, Polónia J, Moreira da Costa A. Parathyroid carcinoma: from a case report to a review of the literature. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2018 Jan. 1 [cited 2019 Jan. 19];42:214-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210261217306089> <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.11.030> ↑Ver página 75
- [56] Mori H, Okada Y, Arao T, Tanaka Y. A case of parathyroid carcinoma with a highly aggressive clinical course. *J UOEH* [Internet]. 2014 Dec. 1 [cited 2019 Jan. 19];36(4):243-9. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/juoeh/36.243?lang=en&from=CrossRef&type=abstract> <https://doi.org/10.7888/juoeh.36.243> ↑Ver página 75
- [57] Kolsi N, Jellali S, Koubaa J. Parathyroid carcinoma: about a case and review of the literature. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan. 22];27:85. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/85/full/> <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.85.11584> ↑Ver página 75
- [58] Banco de la República. Salarios | Banco de la República (Banco Central de Colombia) [Internet]. Salarios. 2015 [citado 2019 abr. 28]. Available from: <http://www.banrep.gov.co/es/salarios> ↑Ver página 70



VESALIUS[®]
P H A R M A



BPM

Buenas Prácticas de Manufactura*

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



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



Registro sanitario INVIMA 2019M-0019093



Presentaciones en frasco por 25 y 100 tabletas

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

Vesalius Pharma Líder en:

"Medicamentos de AVANZADA con registro sanitario"

"Medicamentos VITALES NO DISPONIBLES o para enfermedades huérfanas"

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

ORGULLOSOS DE PRODUCIR EN COLOMBIA



COMPRALO NUESTRO
www.compralonuestro.co



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



Latinoamérica sin fronteras en medicamentos

Cra. 21 A No. 170-33
PBX: (57) 60 1 742288
Cel. (57) 318 717 0158
www.vesaliuspharma.com
Bogotá D.C., COLOMBIA

Caso clínico

Gota de difícil manejo: reporte de caso

Andrés Flórez Romero  ¹, Juan José Vargas ² y Diana Guevara ³,

¹Hospital de San José. Bogotá, D. C., Colombia.

²Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D. C., Colombia.

Cómo citar: Flórez-Romero A, Vargas JJ, Guevara D. Gota de difícil manejo. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e694. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.694>

Recibido: 24/Jul/2020

Aceptado: 12/Feb/2021

Publicado: 20/Sep/2021

Resumen


Introducción: la gota es una artritis inflamatoria causada por la acumulación excesiva de cristales de urato monosódico a nivel tisular, predominando la afectación articular. El diagnóstico se realiza mediante el conjunto de hallazgos clínicos, bioquímicos e imagenológicos. El tratamiento se basa en medidas no farmacológicas y farmacológicas dentro de las cuales se encuentran los inhibidores de xantina oxidasa y los uricosúricos.

Objetivo: describir el caso de un paciente con hiperuricemia de difícil manejo y las opciones de tratamiento.

Presentación del caso: paciente masculino con artritis gotosa de difícil manejo e hiperuricemia refractaria, sin tolerancia alopurinol, ni febuxostat, sin disponibilidad de otros tratamientos hipouricemiantes.

Discusión y conclusión: la gota es una de las artropatías inflamatorias más comunes. La mayoría de los pacientes responden a las primeras líneas de manejo, en la práctica clínica se presentan casos de difícil manejo, por lo tanto es necesario disponer de terapias alternativas en estos casos.

Palabras clave: hiperuricemia, gota, alopurinol, febuxostat.

 **Correspondencia:** Andrés Flórez Romero. Calle 10 N° 18-75, Hospital de San José, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: andresflores25@hotmail.com

Gout difficult to management

Abstract

Introduction: Gout is an inflammatory arthritis caused by the excessive accumulation of monosodium urate crystals at the tissue level, predominantly joint involvement. The diagnosis is made through the set of clinical, biochemical and imaging findings. Treatment is based on non-pharmacological and pharmacological measures, including inhibitors of xanthine oxidase and uricosurics.

Objective: Describe the case of a patient with gout of difficult management and the treatment options.

Case report: Male patient with gout of difficult management and refractory hyperuricemia, without tolerance to allopurinol or febuxostat, without the availability of other hypouricemic treatments.

Discussion and conclusion: Gout is one of the arthropathies most common. The majority of patients respond to the first lines of management, there are cases of difficult management, therefore it is necessary to have alternative therapies in these cases

Keywords: Hyperuricemia, gout, Allopurinol, Febuxostat.

Destacados

La gota esta asociada a deformidad y dolor articular con limitación funcional.

El tratamiento de la hiperuricemia disminuye la progresión de las complicaciones articulares de la enfermedad.

Los tratamientos disponibles son efectivos, sin embargo, es necesario contar con otras alternativas cuando los tratamientos de primera línea fallan o no son tolerados.

Introducción

La gota es una de las causas más comunes de artritis inflamatoria, con una prevalencia entre el 0.5 % y el 4 % a nivel mundial (1). Es secundaria a la acumulación excesiva de cristales de urato monosódico a nivel tisular de predominio articular, comprometiendo así líquido sinovial, huesos, tendones y bursas (2). Esta patología se manifiesta inicialmente con artritis aguda episódica autolimitada, con posterior aparición de tofos a nivel articular, periarticular, óseo y cutáneo; con afectación poliarticular variable. De igual manera se asocia a manifestaciones renales dadas por urolitiasis y nefropatía crónica intersticial, siendo la primera la más frecuente (3).

Teniendo en cuenta la asociación existente entre la hiperuricemia y el desarrollo de gota, y la efectividad demostrada en el control de los niveles de ácido úrico en el manejo crónico de esta patología, los agentes hipouricemiantes representan el pilar de manejo de esta enfermedad; Desde los inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol y el

febuxostat, los medicamentos uricosuricos como el probenecid y lesinurad hasta la uricasa recombinante–pegloticasa (4).

El objetivo de esta publicación es presentar el caso de un paciente con artritis gotosa en seguimiento multidisciplinario en una IPS de Bogotá, Colombia, con hiperuricemia refractaria al manejo farmacológico de primera y segunda línea. De igual manera se busca revisar las terapias farmacológicas disponibles para el manejo de esta patología.

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 40 años con diagnóstico de artritis gotosa desde los 31 años. Antecedente personal de hipertensión arterial, ictiosis y dislipidemia. Antecedente familiar paterno de hiperuricemia y artritis gotosa. Como manifestaciones ha presentado aparición de tofos en cuatro extremidades que han ameritado manejo quirúrgico en múltiples oportunidades (resección de tofos en segundo dedo mano izquierda,

primer y segundo dedo pie izquierdo, rodillas bilateral). Recibió manejo inicial con alopurinol 300 mg/día presentando reacción alérgica (exantema pruriginoso generalizado), por lo cual se inició febuxostat en 2015, con posterior crisis de gota, aparición de nuevo tofo y urolitiasis por cálculo de oxalato de calcio (confirmado por estudio de composición del cálculo), con efecto obstructivo que requirió derivación de vía urinaria. Para manejo analgésico por crisis gotosas a repetición ha requerido manejo con colchicina a necesidad. En 2018 se propone reinicio de febuxostat, previa premedicación con loratadina y colchicina, sin embargo, presenta nueva crisis gotosa asociado a cólico reonoureteral.

Al momento de la valoración por el servicio de endocrinología se encuentra paciente con tofos gotosos en articulaciones interfalángicas proximales de segundo y tercer dedo de mano izquierda, articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas en pies (figuras 1a a 1d), codo izquierdo y rodillas bilateral. Radiografía de manos comparativas que evidencia prominencia redondeada en tejidos blandos vecinos a relaciones interfalángicas proximales de segundo y tercer dedos izquierdos en relación a tofos descritos.

Ante hiperuricemia persistente y crisis gotosas a repetición, sin respuesta a intervención nutricional y sin posibilidad de manejo con febuxostat y alopurinol (Tabla I), en diciembre de 2018 con ácido úrico de 12.8 mg/dL (VR 3.5 a 6 mg/dL) se consideró cambio de antihipertensivo a losartan 50 mg cada 12 horas e inicio de ácido fenofíbrico 135 mg día; estos medicamentos se indicaron por hipertensión arterial e hipertrigliceridemia,

adicionalmente teniendo en cuenta el efecto uricosurico. Respuesta inicial de estas terapias en abril de 2019 dada por disminución del ácido úrico a 7.3 mg/dL, pero elevación nuevamente del ácido úrico en junio de 2019 a 10.4 mg/dL.

Tabla I. Niveles de ácido úrico.

Ácido úrico (mg/dL)	Fecha
9	Febrero 2020
10,4	Junio 2019
7,3	Abril 2019
12,8	Diciembre 2018
12,6	Abril 2018

Fuente: autores.

Se planteó como manejo de tercera línea probenecid, pegloticase y lesirunad, ninguna de estas opciones terapéuticas se encuentra autorizada en Colombia por el Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (Invima) por lo que no fueron suministradas al paciente. Como alternativa, se inició manejo por reumatología con escina (extracto de *Aesculus hippocastanum*) como manejo antiinflamatorio, con mejoría clínica dada por disminución del dolor articular y las crisis gotosas, por lo que se decidió reiniciar febuxostat 80 mg día, el cual inicia en enero de 2019 después de procedimiento quirúrgico articular indicado para extracción de tofos. Posterior a inicio presenta crisis gotosa, con niveles de ácido úrico en 9 mg/dL un mes después del inicio. De acuerdo a solicitud del paciente y como única opción viable para manejo de hiperuricemia se consideró continuar manejo con febuxostat y colchicina, con reducción de dosis a 40 mg cada día, sin embargo, paciente persiste con

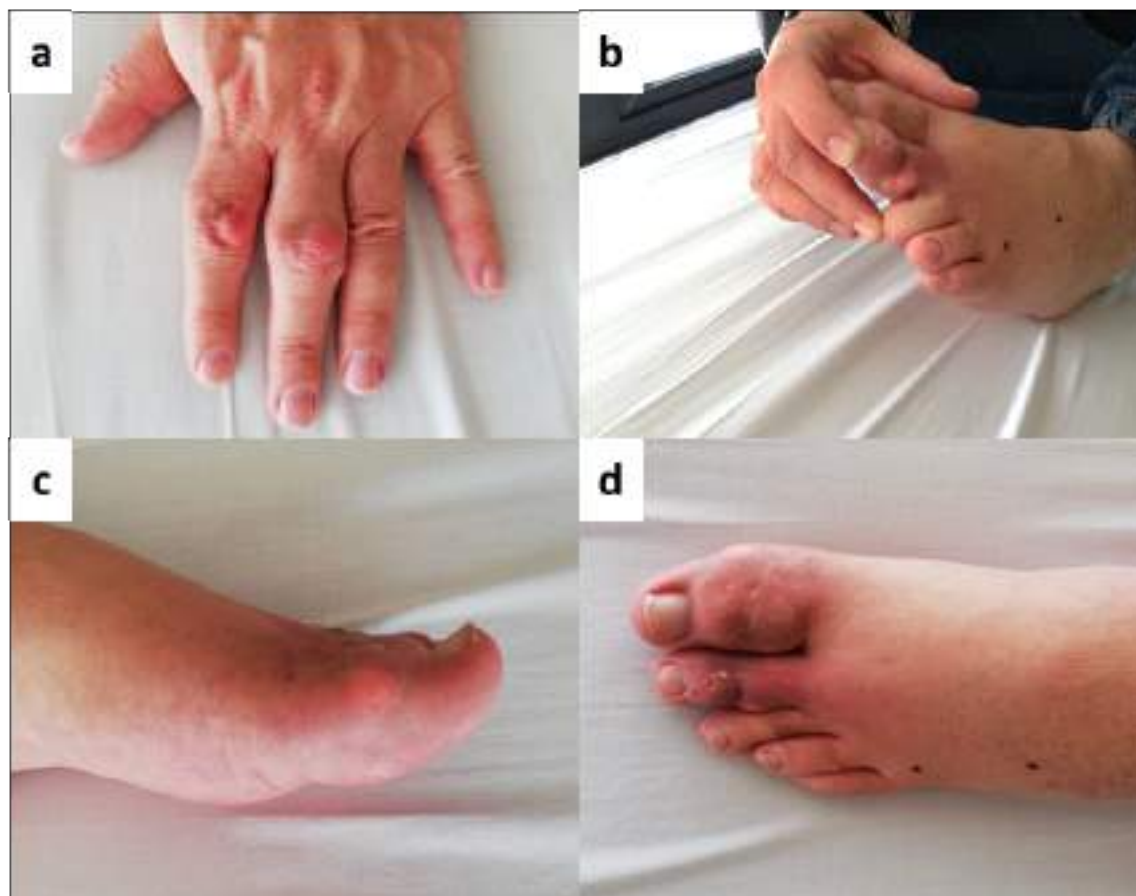


Figura 1. Tofos: (a) interfalángicas proximales de segundo y tercer dedo de mano izquierda. (b, c, d) Interfalángicas proximales y distales ambos pies.

Fuente: autores.

crisis gotosas por lo cual decide suspender febuxostat.

Estudios de laboratorio complementarios (Tabla II) descartan disfunción tiroidea, paratiroidea, renal y hepática. Perfil lipídico compatible con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Estudios en orina de 24 horas sin hiperuricosuria (0.65 gr/24 horas), hiperoxaluria (22.5 mg/24h) o hipercalciuria (calcio orina 70 mg/24 horas).

Discusión

La gota es una enfermedad sistémica resultante en el depósito de cristales de

urato monosódico a nivel tisular, siendo una de las causas más comunes de artritis inflamatoria, con una prevalencia mundial estimada del 0.5 % y el 4 % por algunos reportes (5) hasta del 0.1 % al 10 % por otros registros con una incidencia de 0.3 a 6 casos por 1000 personas año, siendo mayores en países desarrollados (6).

Si bien el principal factor de riesgo conocido es la hiperuricemia, solo el 5 % de las personas con ácido úrico sérico mayor a 9 mg/dL desarrollan esta patología (7). Lo cual sugiere que es una patología de origen multifactorial, influenciada por factores genéticos y ambientales.

Tabla II. Resultados de laboratorios.

Laboratorio	Valor	VR	Laboratorio	Valor	VR
BUN (mg/dL)	19,3	6 - 20	HBA1C (%)	5,4 %	<5.6
Creatinina(mg/dL)	1,03	0.7 - 1.3	TGP (UI/L)	17,4	10 - 43
Sodio (mEq/L)	143,9	135 - 145	TGO (UI/L)	11,3	10 - 45
Potasio (mEq/L)	3,58	3.5 - 5.3	PTH (pg/ml)	18,9	10 - 55
Calcio (mg/dL)	9,9	8.5 - 10.2	TSH (uUI/mL)	1,97	0.36 - 4.94
Albumina (mg/mL)	4,8	3.4 - 5.4	LDL (mg/dL)	136	<100
25 hidroxí vitamina D (ng/mL)	18	20 - 100	HDL (mg/dL)	29	>60
Cloro (mEq/L)	104	96 - 106	Triglicéridos (mg/dL)	206	<150
Glucemia (mg/dL)	75,6	74 - 100	Colesterol total (mg/dL)	198,2	<200
VR: valor referencia					

Fuente: autores.

Se han identificado diversos factores que contribuyen a la aparición de hiperuricemia dentro de los cuales se encuentran el consumo del alcohol, una dieta rica en alimentos con alto contenido de purinas, la ingesta de bebidas azucaradas ricas en fructosa, obesidad, síndrome metabólico, la enfermedad renal crónica y el uso de diuréticos (5, 6). La identificación y control de estos factores es de vital importancia para evitar el desarrollo y la progresión de la artritis gotosa. De igual manera diversos estudios han evaluado el efecto de la suplementación de vitamina C en la hiperuricemia. Un metanálisis que incluyó trece ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluó el efecto de una dosis media diaria de 500 mg/día de vitamina C sobre los niveles séricos de ácido úrico, obteniendo una reducción significativa de 0.35 mg/dL (8).

Dentro de las manifestaciones clínicas iniciales se encuentran los episodios de artritis aguda con afectación predominante de pie y tobillo, siendo la articulación metatarsal del hallux la más

afectada. Se han descrito factores precipitantes como patología aguda médica o quirúrgica, deshidratación, consumo de alcohol y dieta rica en purinas. Estas crisis gotosas suelen ser autolimitadas en un periodo de 1 a 2 semanas, con posterior paso a la fase intercrítica de la enfermedad, en la cual la persistencia de hiperuricemia condiciona la aparición de episodios agudos recurrentes, con un tiempo de duración progresivamente mayor y afectación poliarticular con compromiso de extremidades superiores (9).

La progresión de la enfermedad genera artritis gotosa crónica, con aparición de tofos a nivel articular, periarticular, óseo y cutáneo; los cuales pueden cursar con ulceración e infección. De igual manera se asocia a manifestaciones renales dadas por urolitiasis y nefropatía crónica intersticial, siendo la primera la más frecuente (3).

La presencia de cristales de urato monosódico al realizar un análisis del líquido sinovial o de material tofaceo con microscopia de luz polarizada es el "gold standard" para el diagnóstico.

Adicionalmente, la medición del ácido úrico sérico contribuye al diagnóstico en pacientes con un cuadro clínico compatible, teniendo en cuenta que la hiperuricemia aislada no es suficiente para el diagnóstico de esta patología (9). Diversos estudios imagenológicos pueden contribuir a la evaluación clínica, entre los que se encuentran la radiografía, ecografía y tomografía articular.

Teniendo en cuenta la asociación existente entre la hiperuricemia y el desarrollo de gota y la efectividad demostrada en el control de los niveles de ácido úrico en el manejo crónico de esta patología, los agentes hipouricemiantes representan el pilar de manejo de esta enfermedad. Uno de los objetivos del tratamiento es la reducción de los niveles de ácido úrico a un valor menor de 6 mg/dL, punto de corte inferior al límite de solubilidad de 6.8 mg/dL, este valor permite que se inhiba la formación de nuevos cristales y se logre una disolución de los cristales existentes (10).

Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran los inhibidores de la xantina oxidasa, como el alopurinol y el febuxostat (inhibidor selectivo no purínico), los medicamentos uricosúricos como el probenecid y lesinurad y la uricasa recombinante-peglicosa. Como manejo de primera línea se encuentra el alopurinol, pasando a fármacos de segunda línea como el febuxostat y el probenecid, los cuales se encuentran reservados para casos de intolerancia o contraindicación para el uso de alopurinol (5). Alopurinol y febuxostat son inhibidores de xantina oxidasa o agentes uricostáticos al inhibir la producción de ácido úrico, siendo los únicos medicamentos para manejo

de hiperuricemia y gota disponibles en Colombia.

El alopurinol tiene una dosis de inicio recomendada de 100 mg día, de tal manera que se reduzca el riesgo del síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (AHS, por sus siglas en inglés). El cual puede manifestarse con la presencia de exantema máculopapular generalizado, eritema multiforme, eosinofilia, daño hepatocelular y falla renal aguda, con una mortalidad del 20 % al 25 % (3). La titulación posterior de la dosis se basa en incrementos en 100 mg/día realizados cada 2 a 4 semanas hasta lograr la meta de ácido úrico < 6 mg/dL. Se encuentran aprobadas dosis máximas de hasta 800 mg a 900 mg día, las cuales se deben ajustar según la tasa de filtración glomerular. En caso de insuficiencia leve a moderada (TFG 30-60 ml/min) se recomienda 100 mg/día, insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) 100 mg interdiario, en hemodiálisis 300 mg a 400 mg posterior a cada sesión de hemodiálisis, no hay pautas establecidas en diálisis peritoneal (11).

Diversos ensayos clínicos han demostrado que a pesar de una adecuada adherencia al manejo con alopurinol, hasta el 40 % a 50 % de los pacientes no alcanza la meta de niveles de ácido úrico. Logrando niveles séricos de ácido úrico < 6 mg/dl solo el 22.4 % de los pacientes con dosis menores de 300 mg día, y el 48.3 % de los pacientes con dosis mayores a 300 mg día en el estudio LASSO, el cual evaluó la efectividad de diversas dosis de alopurinol en 1732 pacientes con gota (12).

Dentro de los fármacos uricostáticos de segunda línea se encuentra el febuxostat, indicado en caso de no conseguir la meta de ácido úrico o presentar intolerancia,

alergia o contraindicación para el uso de alopurinol, adicionalmente, no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal leve a moderada (13).

En el ensayo clínico aleatorizado CONFIRMS se incluyeron 2269 pacientes con gota y comorbilidades como enfermedad renal crónica leve a moderada (TFG > 30 ml/min), hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia. Los participantes fueron aleatorizados a tres grupos de manejo con dosis de febuxostat 40 mg, 80 mg o alopurinol 300 mg día (200 mg día en casos de afectación renal moderada -TFG 60 a 89 ml/min). El porcentaje de participantes que logró una reducción de ácido úrico menor a 6 mg/dL fue del 45 %, 67 % y 42 %, respectivamente, encontrando no inferioridad del febuxostat a dosis 40 mg día con respecto a alopurinol y superioridad a dosis de 80 mg día, sin diferencias significativas en cuanto a efectos adversos (14).

Otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico comparó la efectividad de alopurinol a dosis de 300 mg día (100 mg día en caso de alteración renal) con el uso de dosis mayores de febuxostat (80 mg, 120 mg o 240 mg) vs. placebo en un total de 1072 pacientes con hiperuricemia (ácido úrico mayor a 8 mg/dL) y gota. El porcentaje de participantes que logró una reducción de ácido úrico menor a 6 mg/dL con febuxostat fue del 48 % con dosis de 80 mg, 65 % con 120 mg y del 69 % con 240 mg. En comparación con el 22 % de los pacientes manejados con alopurinol y 0 % de los manejados con placebo, sin presentar diferencias significativas en la presencia de efectos adversos serios (15).

Se debe tener en cuenta que la administración de inhibidores de la xantina

oxidasa sin premedicación previa puede inducir mayores tasas de crisis de gota, llevando a la suspensión del medicamento y automedicación (5). En el estudio CONFIRMS (14) y en el ensayo clínico realizado Schumacher H. et al (15) se realizó profilaxis con colchicina 0.6 mg día o naproxeno 250 mg cada 12 horas, lo anterior teniendo en cuenta factores como tolerancia previa al medicamento y comorbilidades del paciente, prefiriendo el uso de colchicina sobre naproxeno en casos de TFG menor de 50 ml/min o creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dL.

Dentro de las alternativas terapéuticas se deben tener en cuenta medicamentos de otros grupos farmacológicos con efecto uricosurico, como el losartan a dosis de 50 mg día por medio de la inhibición del transportador URAT1. Este ha sido el único antagonista del receptor de angiotensina II (ARAI) que ha mostrado una disminución significativa en los niveles séricos de ácido úrico a expensas de un aumento en la fracción excretada de ácido úrico cuando ha sido evaluado en pacientes con hiperuricemia, logrando una disminución variable de 0.8 mg/dL a 2 mg/dL en los niveles sanguíneos de ácido úrico (16).

De igual manera, teniendo en cuenta que la hipertrigliceridemia es común en los pacientes con gota, un estudio que incluyó un total de 863 pacientes con gota, evaluó el efecto de adicionar fenofibrato al manejo con inhibidores de la xantina oxidasa en el 8.1 % de ellos (70 pacientes). Posterior al tratamiento se evidenció una mayor disminución en los niveles de ácido úrico en el grupo de pacientes que recibieron manejo conjunto con fenofibrato vs. el uso aislado de un inhibidor de la xantina oxidasa (-1.81 ± 2.41 vs. -2.40 ± 2.28 mg/dL, p =

0.043) (17).

Una de las opciones terapéuticas en caso de falla terapéutica con el uso de alopurinol o febuxostat es el lesinurad, el cual genera un aumento en la excreción tubular proximal de urato por medio de la inhibición de los transportadores URAT1 y OAT4 (4). En el ensayo clínico aleatorizado doble ciego multicéntrico CLEAR 1 realizado con población estadounidense, este medicamento fue evaluado a dosis de 200 mg a 400 mg día asociado al manejo basal alopurinol vs. alopurinol + placebo en 603 pacientes con gota, con niveles séricos de ácido úrico elevados (> 6.5 mg/dL) y al menos dos crisis gotosas presentadas en el último año, a pesar de la monoterapia con alopurinol a dosis de 300 mg día (200 mg día en disfunción renal moderada). Los porcentajes de pacientes que alcanzaron la meta de ácido úrico < 6 mg/dL a los seis meses con el uso de lesinurad a 200 mg o 400 mg día comparados con el uso aislado de alopurinol fue del 54.2 %, 59.2 % y 27.9 %, respectivamente (18).

Asimismo, el estudio clínico CLEAR 2 fue un duplicado del estudio CLEAR 1 que se realizó con 611 pacientes de Norteamérica, Europa, Nueva Zelanda, Australia y África del sur. En este los porcentajes de pacientes alcanzaron la meta de ácido úrico < 6 mg/dL a los seis meses con el uso de lesinurad a 200 mg o 400 mg día comparados con el uso aislado de alopurinol fue del 55.4 %, 66.5 % y 23.3 %, respectivamente (19).

También se ha probado la efectividad del lesinurad en manejo conjunto con febuxostat a dosis de 80 mg día vs. placebo con febuxostat en el estudio CRYSTAL, el cual incluyó 324 pacientes con gota. En este estudio el porcentaje de pacientes que logró una meta de ácido úrico < 5 mg/dL

fue del 76.1 % con dosis de lesinurad de 400 mg día vs. el 56.6 % de los pacientes con dosis de 200 mg día vs. el 46.8 % de los pacientes que recibieron manejo aislado con febuxostat (20).

El lesinurad se encuentra aprobado para por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) a dosis de 200 mg/día, cabe mencionar que en los estudios clínicos mencionados el perfil de seguridad de las combinaciones de lesinurad 200 mg día con un inhibidor de la xantina oxidasa fue comparable a la monoterapia con alopurinol o febuxostat (18, 20).

Otra alternativa de manejo es la uricasa recombinante o pegloticasa, la cual ha demostrado una disminución significativa de los niveles séricos de ácido úrico en dos ensayos clínicos fase 3, en los cuales se incluyeron un total de 225 pacientes con gota severa que presentaran intolerancia o refractariedad al manejo con alopurinol, con niveles séricos de ácido úrico mayores a 8 mg/dL. El medicamento se administró a dosis de 8 mg en infusión intravenosa cada 2 semanas o mensual comparado con placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzó meta de ácido úrico menor de 6 mg/dL fue del 42 % en el grupo de administración bimensual vs. 35 % en el grupo de administración mensual vs. 0 % en el grupo placebo (21).

Se han evaluado múltiples terapias experimentales en estudios fase 2 para el manejo de la hiperuricemia refractaria. Dentro de los uricosuricos se encuentra el aralofenato, inhibidor de larga acción del URAT1 y OAT4, con efecto antiinflamatorio asociado dado por modulación del PPAR- γ . Asimismo, han sido desarrollados el transilast que inhibe los transportadores

URAT1 y GLUT9 a nivel renal y el verinurad un inhibidor selectivo del URAT1 100 veces más potente que el probenecid. Estas terapias experimentales han mostrado resultados prometedores ya sea como monoterapia o en manejo conjunto con inhibidores de la xantina oxidasa, para el tratamiento de pacientes con gota e hiperuricemia refractaria, presentando significativos en los niveles de ácido úrico (4).

Por otra parte, el topiroxostat es un inhibidor selectivo de la xantina oxidasa que combina los mecanismos de acción del febuxostat y el alopurinol; ha mostrado porcentajes de descenso de ácido úrico similares al alopurinol en un estudio japonés fase 3 que incluyó pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 con o sin gota (22). Asimismo, la ulodesina es un fármaco que bloquea la producción de ácido úrico un paso antes de la xantina oxidasa, al ser un inhibidor de la fosforilasa de nucleosidos de purina (PNP, por sus siglas en inglés). Ha mostrado una mayor efectividad en la disminución de los niveles del ácido úrico con respecto al alopurinol en monoterapia con un adecuado perfil de seguridad (23).

El paciente del caso reportado presenta una artritis gotosa de difícil manejo, teniendo en cuenta la reacción alérgica al alopurinol y crisis gotosas mediadas por el inicio de febuxostat a pesar de premedicación previa. En quien se planteó manejo con fármacos de tercera línea (probenecid, pegloticase y lesinurad), sin embargo, no se logró su administración por cuestiones de reglamentación nacional. Por lo que se ajustó manejo de comorbilidades de base, hipertensión arterial y dislipidemia, con fármacos que tuvieran un efecto

uricosurico añadido. Adicionalmente, presentó mejoría clínica posterior al inicio de escina (extracto de *Aesculus hippocastanum*), lo que permitió reinicio de febuxostat con crisis secundaria pero ácido úrico en descenso.

La escina ha mostrado tener propiedades antiedematosas, antiinflamatorias y venotónicas, por lo que ha sido evaluada en el tratamiento de lesiones traumáticas, lesiones deportivas y enfermedad varicosa con resultados promisorios (24). Asimismo, se ha estudiado su uso asociado a bajas dosis de corticoides en modelos murinos de artropatía inflamatoria, obteniendo una adecuada respuesta clínica y paraclínica, confirmada por hallazgos histológicos con disminución de la infiltración inflamatoria sinovial y la erosión ósea (25).

Un estudio reciente realizado en un modelo murino de artritis reumatoide demostró tener un efecto antirreumático al darse en conjunto con dosis bajas de dexametasona, condicionando menor requerimiento de glucocorticoides en estos pacientes y por tanto menores efectos adversos asociados a su uso (26). En artritis gotosa no existen estudios en modelos animales o en humanos de esta molécula.

Conclusión

La gota es una de las artropatías inflamatorias más comunes, con manifestaciones clínicas variadas que condicionan un deterioro notorio en la calidad de vida de los pacientes afectados. Si bien la mayoría de los pacientes tiene una buena respuesta con las primeras líneas de manejo, en la práctica clínica se presentan casos de difícil manejo que ameritan un conocimiento

más profundo de las opciones terapéuticas disponibles.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

De acuerdo con la Resolución N° 008430 de 1993 este es un estudio sin riesgo. Se realizó consentimiento informado para la publicación de las imágenes y laboratorios incluidos en este reporte de caso.

Referencias






- [1] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10):3136-41. <https://doi.org/10.1002/art.30520> ↑Ver página 87
- [2] Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Physicians CGCotACo. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166(1):58-68. <https://doi.org/10.7326/M16-0570> ↑Ver página 87
- [3] Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(10):1431-46. <https://doi.org/10.1002/acr.21772> ↑Ver páginas 87, 90, 91
- [4] Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016; 8(4):145-59. <https://doi.org/10.1177/1759720X16646703> ↑Ver páginas 87, 93, 94
- [5] Scirè CA, Rossi C, Punzi L, Genderini A, Borghi C, Grassi W. Change gout: how to deal with this "silently-developing killer" in everyday clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(8):1411-7. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1454896> ↑Ver páginas 89, 90, 91, 92
- [6] Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(11):649-62. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91> ↑Ver página 89, 90
- [7] Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *J Adv Res.* 2017; 8(5):495-511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008> ↑Ver página 89
- [8] Juraschek SP, Miller ER, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(9):1295-306. <https://doi.org/10.1002/acr.20519> ↑Ver página 90

- [9] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016; 388(10055):2039-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9) ↑Ver página 90,91
- [10] Ruoff G, Edwards NL. Overview of Serum Uric Acid Treatment Targets in Gout: Why Less Than 6 mg/dL? *Postgrad Med*. 2016;1 28(7):706-15. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1221732> ↑Ver página 91
- [11] Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, Patel PA, Schumacher HR, Saag KG, et al. Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81(7):925-34. <https://doi.org/10.4065/81.7.925> ↑Ver página 91
- [12] Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, Dalbeth N, Storgard C, Cravets M, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 45(2):174-83. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.005> ↑Ver página 91
- [13] Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs*. 2015; 75(4):427-38. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0360-7> ↑Ver página 92
- [14] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(2):R63. <https://doi.org/10.1186/ar2978> ↑Ver página 92
- [15] Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel- group trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(11):1540-8. <https://doi.org/10.1002/art.24209> ↑Ver página 92
- [16] Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6(6):339-46. <https://doi.org/10.1177/2040622315596119> ↑Ver página 92
- [17] Jung JY, Choi Y, Suh CH, Yoon D, Kim HA. Effect of fenofibrate on uric acid level in patients with gout. *Sci Rep*. 2018; 8(1):16767. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35175-z> ↑Ver página 93
- [18] Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(1):203-12. <https://doi.org/10.1002/art.39840> ↑Ver página 93
- [19] Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response

- to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(5):811-20. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209213> ↑Ver página 93
- [20] Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Kopicko J, Bhakta N, et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(9):1903-13. <https://doi.org/10.1002/art.40159> ↑Ver página 93
- [21] Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2011; 306(7):711-20. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1169> ↑Ver página 93
- [22] Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18(6):876-84. <https://doi.org/10.1007/s10157-014-0935-8> ↑Ver página 94
- [23] Becker MA, Hollister AS, Terkeltaub R, Waugh A, Flynt A, Fitz-Patrick D, et al. FRI0367 BCX4208 added to allopurinol increases response rates in patients with GOUT who fail to reach goal range serum uric acid on allopurinol alone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013; 71(Suppl 3):438. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.2824> ↑Ver página 94
- [24] Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13:3425-37. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S207720> ↑Ver página 94
- [25] Du Y, Song Y, Zhang L, Zhang M, Fu F. Combined treatment with low dose prednisone and escin improves the anti-arthritic effect in experimental arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2016; 31:257-65. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.01.006> ↑Ver página 94
- [26] Zhang L, Huang Y, Wu C, Du Y, Li P, Wang M, et al. Network Pharmacology Based Research on the Combination Mechanism Between Escin and Low Dose Glucocorticoids in Anti-rheumatoid Arthritis. *Front Pharmacol.* 2019; 10:280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00280> ↑Ver página 94

Caso clínico

Manejo exitoso de hipoparatiroidismo con PTH (1-34) o teriparatide

Diego Fernando Severiche Bueno ¹, Cindy Melissa Serpa Serpa ², Carol Viviana Gutierrez Morales ² y Oswaldo Rincón Sierra ²

¹Facultad de Medicina Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

²Servicio de Endocrinología Hospital Militar Central Bogotá, D. C., Colombia.

Cómo citar: Severiche-Bueno DF, Serpa-Serpa CM, Gutiérrez-Morales CV, Rincón-Sierra O. Manejo exitoso de hipoparatiroidismo con PTH (1-34) o teriparatide. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e697. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.697>

Recibido: 10/Oct/2020

Aceptado: 15/Abr/2021

Publicado: 20/Sep/2021

Resumen


Introducción: el hipoparatiroidismo es una enfermedad rara; para el año 2013 era la única enfermedad endocrina para la cual no estaba aprobado un manejo con la hormona faltante.

Objetivo: en el 2015 se aprobó el uso de PTH (1-84) por parte de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés); lastimosamente esta terapia no está disponible en todos los países y su uso implica altos costos para los sistemas de salud.

Presentación del caso: paciente de 56 años quien en el 2012 inicia con cuadro clínico consistente en dolor muscular generalizado de predominio en miembros inferiores y superiores. Luego de varios estudios en los que se descartó patología autoinmune o alteración genética, se realizó un diagnóstico de hipoparatiroidismo crónico médico no quirúrgico y que, a pesar del manejo de primera línea con calcio y calcitriol, presentó múltiples ingresos hospitalarios, se decidió por tanto manejo con Teriparatide y posteriormente se cambió el manejo a NATPARA®

Discusión y conclusión: se puede considerar el uso de PTH (1-34) como alternativa de manejo teniendo en cuenta que los estudios con esta molécula son previos a los estudios de la PTH 1-84, con buenos resultados en los pacientes evaluados. No obstante, es importante tener en cuenta que es una terapia costosa y que no está disponible en todos los escenarios de práctica clínica ni en todos los países. Debido a esto, el teriparatide ofrece una alternativa importante en estos escenarios.

Palabras clave: hipoparatiroidismo, teriparatide, desórdenes del metabolismo del calcio, hormona paratiroidea.

 **Correspondencia:** Diego Fernando Severiche Bueno. Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía (Cundinamarca), Colombia.. Correo electrónico: diego.severiche1@unisabana.edu.co

Successful management of hypoparathyroidism with PTH (1-34) or teriparatide

Abstract

Introduction: Hypoparathyroidism is a rare disease. By 2013 it was the only endocrine disease for which a management with the missing hormone was not approved.

Objective: In 2015, the use of PTH (1-84) was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA); Unfortunately, this therapy is not available in all countries and its use implies high costs for health systems.

Case presentation: 56-year-old patient who in 2012 had a history of generalized muscle pain predominantly in the lower and upper limbs. After several studies in which autoimmune pathology or genetic alteration was ruled out, a diagnosis of chronic non-surgical medical hypoparathyroidism was made and despite first-line management with calcium and calcitriol, presented multiple hospital admissions, therefore it was decided to manage with Teriparatide and later the management was changed to NATPARA®

Discussion and conclusion: The use of PTH (1-34) can be considered as a management alternative, taking into account that the studies with this molecule are prior to the studies of PTH 1-84, with good results in patients evaluated. However, it is important to keep in mind that it is an expensive therapy and that it is not available in all clinical practice settings or in all countries. Because of this, teriparatide offers an important alternative in these settings.

Keywords: Hypoparathyroidism, Teriparatide, Calcium Metabolism Disorders, Parathyroid Hormone.

Destacados

El manejo estándar del hipoparatiroidismo transitorio y crónico (>6 meses) es con la suplencia de calcio y vitamina D activa.

Las indicaciones del tratamiento con PTH (1-84) se reserva en casos en los que el manejo estándar no es lo suficiente para el control de la enfermedad y sus complicaciones.

El Teriparatide ofrece una alternativa importante a la PTH (1-84) cuando esta no pueda ser usada.

Introducción

El hipoparatiroidismo es una enfermedad rara que se caracteriza por la ausencia o la producción inadecuada de hormona paratiroidea, lo cual genera hipocalcemia e hiperfosfatemia (1, 2). Esta entidad usualmente se presenta en pacientes a quienes se les realizó una cirugía del cuello anterior con una prevalencia de 29 casos por cada 100 000 habitantes, según estudios realizados en Estados Unidos. La prevalencia de aquellos casos no quirúrgicos es de 8 casos por cada 100 000 habitantes (3).

Dentro de las posibles etiologías, diferentes a estados postquirúrgicos, están las enfermedades autoinmunes (Ej.

síndrome poliglandular autoinmune tipo 1), enfermedades infiltrativas (Ej. amiloidosis, hemocromatosis o sarcoidosis), por radiación, de origen genético (Ej. síndrome de Di-George) o de origen idiopático, cuando no es posible luego de un estudio exhaustivo encontrar la causa (1, 2).

El manejo estándar del hipoparatiroidismo transitorio y crónico (> 6 meses), independientemente de la etiología, es con la suplencia de calcio y vitamina D activa, según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endocrinología (4). No obstante, las guías actuales no son claras con respecto al manejo del hipoparatiroidismo crónico refractario al manejo de primera línea. A continuación, se presenta un caso de hipoparatiroidismo

primario manejado exitosamente con PTH 1-34 (teriparatide) y posteriormente con PTH 1-84 (NATPARA®).

Presentación del caso

Paciente de 56 años quien en el 2012 inicia con cuadro clínico consistente en dolor muscular generalizado de predominio en miembros inferiores y superiores. Consultó inicialmente a neurología quienes descartaron miopatía y neuropatía. No obstante, la paciente persistió sintomática y en el 2014 luego de varias hospitalizaciones por persistencia del cuadro y de hipocalcemia e hiperfosfatemia asociada, se ampliaron estudios documentando hormona paratiroidea (PTH) en 0.3 pg/mL (valor normal: 15-68 pg/mL), función renal normal, al igual que niveles de 25-hidroxivitamina D. Al examen físico no se encontró dimorfismo facial o alteraciones esqueléticas, se reinterrogó por antecedentes quirúrgicos y de radiación a nivel cervical los cuales negó y asimismo negó antecedentes familiares.

Por lo anterior, constituyendo cuadro de hipoparatiroidismo no quirúrgico, se decidió iniciar manejo con 600 mg de calcio elemental y calcitriol 0.5 mcg; además de solicitar los estudios pertinentes en busca de la etiología de su hipoparatiroidismo que incluyó: ecografía de tiroides, perfil tiroideo (TSH: 4.1 mU/L y T4L: 1.25 ng/dL), anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y tiroglobulina, los cuales fueron normales. También se realizó perfil hipofisiario que incluyó cortisol normal (10.60 µg/dL), hormona adrenocorticotropica (ACTH)

normal (11.3 pg/mL) y una PTH que persistía suprimida en los controles posteriores.

Debido a lo anterior y a que en la revisión por sistemas presentaba, de manera ocasional, síntomas de resequead oral y dolor articular, se decidió descartar etiología autoinmune, por lo que fue valorada por reumatología quienes ordenaron perfil inmune completo el cual fue negativo (Tabla I) y biopsia de glándula salival que también fue negativa. Debido a esto, se consideró que la paciente tenía un hipoparatiroidismo crónico médico no quirúrgico, el cual –a pesar del manejo médico con calcio y calcitriol– presentó múltiples ingresos hospitalarios por hipocalcemia sintomáticas con control variable e inconstante del calcio, por lo que se decidió el inicio OFF-LABEL de teriparatide a 20 mg día y se volvieron a solicitar estudios en busca de un síndrome poliglandular, no obstante, los estudios en los años subsecuentes persistieron negativos (Tabla I).

En su seguimiento por endocrinología, luego del inicio de teriparatide, la paciente no volvió a presentar episodios de hipocalcemia y refirió importante mejoría de cuadro clínico de dolor muscular y debilidad generalizada. Sin embargo, debido a que el teriparatide no cuenta con autorización de la FDA o el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) para el manejo del hipoparatiroidismo, ni para su administración por periodos mayores de 24 meses, en junta del servicio de endocrinología se decidió cambiar el manejo a NATPARA®, debido a que esta molécula si cuenta con autorización de la FDA para el manejo de hipoparatiroidismo.

Tabla I. Paraclínicos de la paciente.

FECHA	EXAMEN	VALOR	FECHA	EXAMEN	VALOR	FECHA	EXAMEN	VALOR
2016	Anticuerpos antinucleares	Negativo	2018	PTH	0.1 pg/dL (bajo)	2019	Calcio en orina de 24 horas	268 mg/dL (normal)
	IgG	780.6 mg/dL (normal)		C3	107 MG/DL (normal)		Cortisol AM	8.55 ug/dL (normal)
	Anti-LA	Negativo		C4	24.70 mg/dL (normal)		Cortisol en orina de 24 horas	29.52 ug/dL (normal)
	Anti-RO	Negativo		Anticuerpos antinucleares	Negativo		Factor de crecimiento insulínico TP1	55.78 ng/dL (normal)
	Anti-SM	Negativo		Anti-LA	Negativo		Hormona adrenocorticotropica	11.3 pg/mL (normal)
	Anti RNP	Negativo		Anti-RO	Negativo	2020	Calcio en orina de 24 horas	215 mg (normal)
	Anticuerpos anti-tiroxina	Negativo		Anti-SM	Negativo		Fósforo en orina de 24 horas	523.97 mg (normal)
	Anticuerpos anti-tiroglobulina	Negativo		Anti-RNP	Negativo		PTH	0.9 pg/dL (bajo)
	Cortisol	10.60 ug/dL normal		Anti-DNA	Negativo			
Calcio en orina de 24 horas	194 mg (normal)	ANCAS	Negativo					

Fuente: los autores.

Discusión

En 1929 el doctor Fuller Albright fue el primero en usar la suplencia de PTH a partir de un extracto bovino para el manejo de un paciente con hipoparatiroidismo con mejoría de los niveles de calcio y fósforo. Sin embargo, sus hallazgos no tuvieron acogida en la comunidad científica y solo fue hasta 1967 que se volvió a plantear el uso de PTH para el manejo del hipoparatiroidismo; no obstante, el Dr. Melick reportó el desarrollo de anticuerpos contra la PTH en pacientes tratados con PTH obtenida de suero bovino, lo cual llevó a que se abandonara esta alternativa de manejo por 30 años (5).

Posteriormente, en 1996 Winer y cols demostraron por primera vez a través de un estudio clínico la eficacia del manejo con teriparatide (6), sin embargo, el estudio no tuvo eco en la comunidad médica y solo fue hasta el 2015 que la FDA aprobó

el uso de NATPARA® para el manejo del hipoparatiroidismo (5). Actualmente, existen dos formulaciones de PTH que se han investigado en hipoparatiroidismo, la molécula completa PTH (1-84) y el fragmento N-terminal de la PTH (PTH 1-34), que produce todas las actividades biológicas de la PTH y se une de manera efectiva al receptor de la PTH, induciendo las mismas vías de señalización activa (2). Ambas son aplicadas por vía subcutánea con la diferencia que la farmacocinética de la PTH (1-84), tiene una vida media más prolongada, lo cual permite aplicaciones diarias o interdiarias para mantener niveles estables de calcio (7).

Si bien la PTH (1-34) o teriparatide no cuenta con autorización por parte de la FDA para el manejo del hipoparatiroidismo (5), es importante tener en cuenta que su uso en estos pacientes comenzó mucho antes que los estudios con NATPARA®. El

estudio inicial de la doctora Winer, en 1996, ofreció la primera evidencia de la eficacia de esta molécula, no obstante, el periodo de seguimiento solo fue de 10 semanas donde se comparó el uso de teriparatide diario vs. el uso de calcitriol y calcio (6). Este estudio evidenció resultados prometedores, pero también evidenció que la dosis diaria era ineficaz para un control por 24 horas, por lo que, en los estudios subsecuentes se usaron esquemas con múltiples dosis al día (8–11). Es importante destacar que la mayoría de los pacientes en los estudios realizados hasta la fecha con PTH (1-34) tenían hipoparatiroidismo postquirúrgico (6, 8–11).

En los estudios realizados se ha observado que la administración de PTH (1-34) se asocia con un aumento temprano de los marcadores de formación ósea, lastimosamente en estos mismos no se ha logrado demostrar un efecto de esta terapia sobre la excreción urinaria de calcio (5).

Con respecto a los efectos de la terapia sobre la calidad de vida, los estudios más recientes que se han realizado en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico han mostrado que el uso de PTH (1-34) se ha asociado con una mejor calidad de vida, la cual se comienza a evidenciar en los primeros seis meses y se mantiene hasta los 24 meses de tratamiento (10, 11).

En cuanto al uso de la PTH (1-84), el primer estudio fue el del doctor Rubin en 2010, que consistió en un estudio abierto (12) que aportó la base para el desarrollo de ensayos clínicos doble ciego controlados, siendo el estudio REPLACE el estudio pivotal que llevó a la aprobación de la molécula por parte de la FDA (13) y, posteriormente, seguido del estudio REPEAT (14). Ambos estudios confirmaron

la eficacia de la PTH (1-84) en el manejo de estos pacientes, logrando una disminución de la suplenencia de calcio y la dosis de calcitriol manteniendo niveles estables de calcio (5). Estos resultados a largo plazo se han mantenido en el tiempo según los estudios realizados con periodos de seguimiento de 4 y 6 años (15, 16).

Con respecto a las indicaciones de tratamiento con PTH (1-84) las que se han descrito son: control variable e inconstante del calcio sérico, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, depuración de creatinina disminuida o tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) menor a 60 mL/min, dosis elevadas de calcio elemental (> 2.5 gramos) y/o de vitamina D activa (> 1.5 mcg) o un trastorno gastrointestinal que limite la absorción de vitamina D y calcio (17).

En cuanto al perfil de seguridad, todas las moléculas activas de PTH tienen una advertencia por parte de la FDA debido a que los estudios murinos realizados por 18 a 24 meses observaron que la administración de dosis elevadas de PTH se asociaban con el desarrollo de osteosarcoma (5). Sin embargo, hasta la fecha no se ha documentado esta complicación en seres humanos.

En Colombia el uso de PTH (1-34) se ha reportado en dos casos de hipoparatiroidismo refractario posquirúrgico con disminución de la dosis de calcio y calcitriol, y sin aparentes efectos adversos (18), y un caso de un paciente con enfermedad renal crónica con hipoparatiroidismo posquirúrgico llevado a trasplante renal quien debutó con hipocalcemia y hiperfosfatemia severa refractaria a altas dosis de calcitriol y carbonato cálcico en quien se consideró el uso de PTH (1-34) con mejoría transitoria.

No obstante, desarrolló resistencia a la PTH (1-34) a pesar de usar dosis de 120 μ gs/día, siendo necesaria su suspensión (19).

Conclusiones

El manejo del hipoparatiroidismo ha tenido importantes avances en la última década gracias a la aprobación de la FDA de la PTH (1-84) en el 2015. No obstante, es importante tener en cuenta que es una terapia costosa y que no está disponible en todos los escenarios de práctica clínica ni en todos los países. Debido a esto, el teriparatide ofrece una alternativa importante en estos escenarios. Este reporte de caso, junto con la evidencia disponible, debe motivar la realización de estudios clínicos que orienten a los organismos de control a considerar su inclusión en las terapias aprobadas para el manejo de los pacientes con hipoparatiroidismo.

Referencias

- [1] Rachel IG, Michael TC. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019; 380(18): p. 1738-1747. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800213> ↑Ver página 99
- [2] Michael M, John PB, Rajesh VT, Fadil MH, Bart LC, Lars R, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3(17055). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.56> ↑Ver páginas 99, 101
- [3] Bart LC. Epidemiology and Complications of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(4): p. 771-782. <https://doi.org/10.1016/j.ec1.2018.07.004> ↑Ver página 99
- [4] Jens B, Lars R, Claudio M, Dolores MS, Antonio SS, Wim VB, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): p. G1-G20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628> ↑Ver página 99
- [5] Gaia T, John PB. New Directions in Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(4): p. 901-915. <https://doi.org/10.1016/j.ec1.2018.07.013> ↑Ver páginas 101, 102
- [6] Karen KW, Jack AY, Gordon BC. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs. calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996; 276: p. 631-6. <https://doi.org/10.1001/jama.276.8.631> ↑Ver página 101, 102
- [7] Cusano NE, Rubin MR, Irani D, Sliney J, Bilezikian JP. Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism. 2013; 36(11): p. 1121-1127. <https://doi.org/10.1007/BF03346763> ↑Ver página 101
- [8] Karen KW, Chia WK, James CR, Karen D, Meg K, Donna P, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: p. 4214-20. ↑Ver página 102

- [9] Rachel IG, Jaime S, Brahim DDS, Panagiota A, Nisan B, Marilyn H, et al. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: p. 1811-20. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1627> ↑Ver página 102
- [10] Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, et al. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9): p. 3590-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1855> ↑Ver páginas 102
- [11] Palermo A, Santonati A, Tabacco G, et al. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(1): p. 271-80. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01555> ↑Ver páginas 102
- [12] Rubin MR, Sliney J, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int.* 2010; p. 1927-34. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1149-x> ↑Ver página 102
- [13] Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a doubleblind, placebo- controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(4): p. 275- 83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2) ↑Ver página 102
- [14] Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, et al. An open-label extension study of parathyroid hormone RHPTH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016;: p. 523- 32. <https://doi.org/10.4158/EP15936.0R> ↑Ver página 102
- [15] Cusano NE, Rubin MR, MDDJea. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(1): p. 137-44. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2984> ↑Ver página 102
- [16] Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(7): p. 2742-50. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4135> ↑Ver página 102
- [17] Cardona E, Builes-Barrera A, Roman-Gonzales A. Tratamiento del hipoparatiroidismo con hormona paratiroidea. *Revista Colombiana de Endocrinología.* 2019; 6(1): p. 35-41. <https://doi.org/10.53853/encr.6.1.466> ↑Ver página 102
- [18] Arenas H, Hoyos JA, Alzate JA. Uso de paratohormona 1-34 en pacientes con hipoparatiroidismo secundario refractario. Reporte de 2 casos en la ciudad de Pereira. *Rev. Méd. Risaralda.* 2016; 22(2): p. 02-104. <https://doi.org/10.22517/25395203.9109> ↑Ver página 102

- [19] Restrepo-Valencia C, Mnajarres-Iglesias G. Fracaso de la hormona sintética paratiroidea (teriparatide) en el tratamiento del hipoparatiroidismo posquirurgico. *Médicas UIS*. 2011; 24(1): p. 97-103. [↑Ver página 103](#)

Página del residente

Fractura atípica de fémur asociada al uso de bifosfonatos

Daniela Gutiérrez-Zúñiga  ¹, Esteban González ² y Pablo Arbeláez ¹

¹Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, D.C., Colombia.

²Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, D. C. Colombia.

Cómo citar: Gutiérrez-Zúñiga D, González E, Arbeláez P. Fractura atípica de fémur asociada al uso de bifosfonatos. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e696. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.696>

Recibido: 15/Ago/2020

Aceptado: 19/May/2021

Publicado: 20/Sep/2021

Resumen

Introducción: Con el auge del uso de bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis actualmente existe un incremento en la incidencia de los efectos adversos como fracturas atípicas del fémur.

Objetivo: Presentar mediante un caso las características clínicas e imagenológicas de una fractura atípica de fémur y revisar los conceptos actuales de esta complicación.

Presentación del caso: Mujer de 72 años con osteoporosis con tratamiento de alendronato por 10 años, quien presenta una fractura atípica subtrocantérica de fémur, con estudios de imágenes previos por presentar síntomas prodrómicos.

Discusión y conclusión: Aunque su fisiopatología es debatida, los cambios en la remodelación ósea inducidos por bifosfonatos pueden asociarse al desarrollo de fracturas atípicas en la diáfisis de fémur. De presentarse debe suspenderse la terapia anti-resortiva. Ante síntomas prodrómicos se debe suspender la terapia anti-resortiva y realizarse estudios de imágenes para descartar fracturas incompletas que indiquen fijación profiláctica. Algunos autores recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D o el uso de teriparatide. El tratamiento quirúrgico representa un reto dado el riesgo de retraso en la consolidación o propagación del trazo de fractura en la fijación.

Palabras clave: fracturas atípicas de fémur, bifosfonatos, osteoporosis, alendronate.

Correspondencia: Daniela Gutiérrez Zúñiga. Hospital Universitario San Ignacio, carrera 7 # 40-62, Departamento de Ortopedia, piso 9, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: danielagutierrez@javeriana.edu.co

Atypical femur fracture after bisphosphonate therapy

Abstract

Introduction: With the use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis, there is currently an increase in the incidence of adverse effects such as atypical femur fractures.

Objective: To present through a case the clinical and imaging characteristics of an atypical femur fracture and to review the current concepts of this complication.

Case presentation: A 72-year-old female with osteoporosis treated with alendronate for 10 years, presenting with an atypical subtrochanteric femur fracture, with previous imaging studies due to prodromal symptoms.

Discussion and conclusion: Although its pathophysiology is debated, changes in bone remodeling induced by bisphosphonates may be associated with the development of atypical fractures in the femoral shaft. In the presence of prodromal symptoms, antiresorptive therapy should be discontinued and imaging studies should be performed to rule out incomplete fractures indicating prophylactic fixation. Some authors recommend calcium and vitamin D supplementation or the use of teriparatide. Surgical treatment is challenging given the risk of delayed fracture healing or propagation of the fracture trace during fixation.

Keywords: Atypical femur fractures, Bisphosphonates, Osteoporosis, Alendronate.

Destacados

Aunque los bifosfonatos han demostrado reducir el riesgo de fracturas por fragilidad, entre las complicaciones de su uso crónico se encuentran las fracturas atípicas.

Se presentan como una fractura de trazo simple transverso en la diáfisis del fémur, con un engrosamiento endóstico de la cortical lateral.

Ante síntomas prodromáticos como dolor funcional se deben realizar estudios de imágenes para descartar fracturas ocultas o trazos incompletos.

El tratamiento quirúrgico es un reto dado el riesgo de complicaciones como retraso en la consolidación o propagación del trazo de fractura durante la fijación.

Introducción

Los bifosfonatos son una de las herramientas disponibles para el tratamiento de la osteoporosis. Con el envejecimiento de la población, que aumenta la prevalencia de esta alteración del metabolismo óseo, se han incrementado también los efectos adversos asociados al uso crónico de bifosfonatos como la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas atípicas del fémur. Las fracturas atípicas en la región subtrocantérica del fémur, que fueron reportadas inicialmente en 2005 por Odvina y cols. (1), son de fisiopatología aún poco clara. Sin embargo, se conoce que se asocian a la alteración en la función osteoclástica que modifica el proceso normal de remodelación y lleva a un aumento de la fragilidad del hueso. En la actualidad, la cantidad de fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis que se previenen por el uso de bifosfonatos supera ampliamente la incidencia de

fracturas atípicas generadas por el uso de estos medicamentos (2). No obstante, es de vital importancia conocer las características de estas fracturas, así como sus posibles complicaciones, y su tratamiento quirúrgico y farmacológico.

Presentación del caso

El caso corresponde a una paciente de 72 de edad, natural y procedente de la ciudad de Bogotá, con antecedente de osteoporosis en tratamiento con alendronato a frecuencia semanal durante 10 años. Consultó por dolor de leve intensidad en el muslo izquierdo que empeoraba con el apoyo sobre la extremidad, sin haber presentado ningún trauma previo. En el estudio de imágenes de radiografía evidenció un engrosamiento de la cortical lateral del fémur izquierdo en la región subtrocantérica y una sospecha de una fractura unicortical atípica (figuras 1 y 2).



Figura 1. Radiografía en proyección AP del fémur izquierdo, donde se evidencia un engrosamiento de la cortical lateral del fémur izquierdo.

Fuente: los autores.

Ante estos hallazgos de imágenes, la paciente suspendió el uso de alendronato. En las imágenes de resonancia se confirmó un trazo de fractura transverso

no desplazado a nivel de la región subtrocantérica de fémur izquierdo en la zona del dolor (Figura 3).



Figura 2. Radiografía de pelvis en proyección AP, donde se evidencia un engrosamiento de la cortical lateral a nivel subtrocantérico en el fémur izquierdo, sin cambios en el fémur contralateral.

Fuente: los autores.

Sin embargo, antes de ser revalorada con estos resultados de imágenes la paciente presenta un trauma de baja energía a nivel del muslo izquierdo por una caída de su altura, con posterior dolor, deformidad en el muslo y limitación para la marcha. Se tomaron nuevas radiografías donde se confirmó una fractura subtrocantérica de fémur izquierdo completa, transversa y desplazada, con un engrosamiento perióstico de la cortical lateral a este nivel, acompañada en la cortical medial por un pico hacia distal, un hallazgo característico de las fracturas atípicas de fémur (Figura 4). Se realizó manejo quirúrgico con una

reducción cerrada y fijación interna con un clavo endomedular anterógrado de fémur (Figura 5). La paciente inició rehabilitación posterior al procedimiento, recuperando la marcha y la movilidad completa de cadera y rodilla. En los seguimientos ambulatorios, ante la presencia de una fractura atípica en una paciente con osteoporosis asociada al uso de antiresortivos, se decidió modificar el tratamiento de la osteoporosis teriparatide.

Discusión

Los bifosfonatos han demostrado reducir el riesgo de presentar fracturas por

fragilidad, en pacientes con osteoporosis, desde un 50 % hasta un 70 % (3). Su mecanismo de acción consiste en disminuir la capacidad resorptiva de los osteoclastos e inducir su apoptosis (9). Sin embargo, por este motivo también alteran la remodelación ósea, generando una menor capacidad de consolidación de

microfracturas en zonas donde existe alto estrés mecánico, como a nivel de la cortical lateral de la diáfisis proximal del fémur.

Cuando esto ocurre, como resultado puede presentarse una fractura por estrés llamada fractura atípica de fémur (FAF) (4). Aunque los beneficios del uso de bifosfonatos superan por 100 veces el



Figura 3. Imagen de resonancia magnética en cortes coronales con secuencia STIR (A) y secuencia T2 (B), e imágenes en cortes axiales en secuencia T2 (C) y sagitales (D), donde se evidencia un engrosamiento del periostio en la cortical lateral de la región subtrocanterica de fémur izquierdo, a partir de la cual se origina un trazo de fractura incompleto en sentido transverso hacia la cortical medial.

Fuente: los autores.



Figura 4. Imágenes de fémur izquierdo (B) donde se evidencia una fractura atípica de fémur izquierdo, una fractura subtrocantérica completa transversa sin conminución, con un pico medial y un engrosamiento localizado del periostio lateral documentado en estudios previos.

Fuente: los autores.

riesgo de fracturas atípicas, de acuerdo al análisis de Edwards en 2013 (2), las FAF se han incrementado con el aumento del uso de bifosfonatos en osteoporosis. La incidencia de una FAF en Estados Unidos se calcula de 0.3 hasta 11 por 100 000

personas por año (5, 6). Adicionalmente, en ajustes por tiempo de exposición, Dell encontró que su incidencia aumenta de 1.78 /100 000 pacientes por año en pacientes que utilizan bifosfonatos por 0.1 a 1.9 años, hasta un 113.1/100 000 pacientes al año, si

el uso del medicamento aumenta de 8 hasta 9.9 años (7).

Recientemente, Black en un análisis multivariado encontró que el tiempo de exposición a los bifosfonatos aumenta exponencialmente la probabilidad de presentar fracturas atípicas, además de otros factores como la raza asiática, el peso y el uso de corticoides (8). Sin

embargo, concluye que el beneficio de prevenir fracturas de cadera y vertebrales por fragilidad supera en gran medida el riesgo de presentar una FAF, logrando después de tres años la prevención de 149 fracturas por fragilidad de cadera. En otros estudios este riesgo de FAF parece elevarse en gran medida después de tres años de administración de bifosfonatos



Figura 5. Radiografías postoperatorias posteriores a reducción y fijación endomedular con un clavo largo de fémur en proyección de pelvis (A).

Fuente: los autores.

(9, 10). Al suspender la administración de bifosfonatos este riesgo parece disminuir rápidamente.

Específicamente, el uso prolongado de alendronato se ha asociado a las FAF. De acuerdo al metanálisis de Liu (11), aunque el alendronato ha demostrado efectividad a tres años en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con osteoporosis, su uso mayor a cinco años puede estar relacionado con el desarrollo de fracturas atípicas. La fisiopatología de esta alteración, de acuerdo a lo planteado por Allen (12, 13), ocurre por cambios en la arquitectura ósea que aumentan la densidad del hueso, cambiando la configuración trabecular y generando un entrecruzamiento heterogéneo del colágeno, lo que hace que el hueso sea más propenso a fracturas.

Para el diagnóstico de la FAF actualmente se utiliza la definición propuesta por la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR, por sus siglas en inglés) (Tabla I) (14). En general, el criterio mayor para definir una fractura atípica por radiografías corresponde a una fractura localizada en la diáfisis del fémur desde la región distal al trocánter menor hasta la región supracondílea, como criterio general que debe asociarse a cuatro de cinco criterios mayores.

En general, las FAF se presentan como un trazo transversal, sin conminución, con un engrosamiento endóstico de la cortical lateral. Existen criterios menores asociados a las FAF, pero que no se requieren para el diagnóstico. En caso de presencia de síntomas prodrómicos (dolor en el muslo al

Tabla I. Características de las fracturas atípicas de fémur establecidas por la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral. [Tomada y adaptada de Githens M, Garner MR, Firoozabadi R. *Surgical Management of Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Therapy*. J Am Acad Orthop Surg. 2018].

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Trauma de baja energía. • Trazo de fractura transversal iniciando en la cortical lateral del fémur. • Las fracturas completas se extienden hasta la cortical medial y pueden asociarse a una espina medial. • Ausencia de conminución o conminución mínima. • Engrosamiento del periostio o endostio de la cortical lateral en el lugar de la fractura. 	<ul style="list-style-type: none"> • Engrosamiento generalizado del grosor de las corticales. • Síntomas prodrómicos: molestia o dolor en ingle o muslo. • Fracturas completas o incompletas bilaterales diafisarias. • Retraso en la consolidación.

Fuente: los autores.

apoyar la extremidad) suele indicarse estudio con resonancia magnética, en el cual se identifican con mayor precisión hallazgos como edema óseo, trazos de fracturas ocultas o puede ser más evidente el engrosamiento endóstico (15). En caso de detectar estas fracturas ocultas o trazos incompletos, además de la suspensión del tratamiento con bifosfonatos, la suplementación de calcio y vitamina D, la restricción de carga de peso y limitación de actividad, la fijación profiláctica con clavo cefalomedular para la prevención de una FAF completa (16) ha demostrado resultar en mejores desenlaces y prevención de morbilidad de estos pacientes (17, 18).

El manejo quirúrgico de estas fracturas puede representar un reto terapéutico, considerando la alteración en la microarquitectura ósea que torna el hueso frágil, propenso a propagación de la fractura durante la fijación y a complicaciones como mal reducción o retraso en la consolidación (19).

De acuerdo a lo evaluado por Bogdan (20), los pacientes con FAF tienen una alta tasa de no unión, requiriendo mayores cirugías de revisión y una probabilidad cuatro veces mayor de fracturas perimplante. Por lo general, el implante de elección suele ser un clavo endomedular largo de fémur. Existen diferentes consideraciones técnicas importantes para lograr un resultado quirúrgico óptimo. Se debe tener en cuenta el engrosamiento endóstico a nivel de la fractura atípica, que puede generar dificultad en el brocado progresivo y llevar a una mal reducción de la fractura por un brocado excéntrico, que puede ocasionar perforaciones de la cortical medial o la

pérdida de la reducción (19).

Además de la mala reducción, las FAF pueden generar complicaciones en su tratamiento como no unión o retraso en la consolidación. Para prevenir estas complicaciones, teóricamente el uso de suplementación biológica con autoinjertos permitiría suplir la alteración en el metabolismo óseo generada por la inhibición crónica de los osteoclastos por los bifosfonatos. Aunque actualmente el uso de injertos o de proteínas morfogenéticas óseas (21, 22) se ha reservado para cirugías de revisión, aún no existe evidencia suficiente para ser recomendados en la intervención quirúrgica inicial. En cuanto al tratamiento farmacológico ante una FAF, se debe de inmediato suspender la terapia con bifosfonatos. Asimismo, aunque no existe ningún estudio aleatorizado que demuestre su evidencia en términos de prevención de complicaciones, se recomienda suplementación de 1 200 mg por día de suplementación de calcio y mantener niveles de vitamina D por encima de los 30 ng/ml (16).

El uso de teriparatide, por su efecto anabólico en el metabolismo óseo, se ha planteado como un adyuvante en el tratamiento de las FAF para favorecer la consolidación, así como para prevención de nuevas fracturas, evaluándose en series de casos y estudios de nivel III o IV (23, 24). En la serie de casos de Yeh y cols (25) demostró mejores desenlaces funcionales y una consolidación más temprana. Se cree que pueden aumentar la formación de callo y reducir el tiempo de consolidación (20). Se requiere de estudios de mayor nivel de evidencia y cantidad de pacientes para permitir una recomendación generalizada sobre uso.

Conclusiones

El uso de bifosfonatos ha demostrado disminuir las fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis. Aunque los beneficios en término de prevención de fracturas sobrepasan exponencialmente las complicaciones y efectos adversos, las fracturas atípicas de fémur son una complicación que representa un reto quirúrgico por las complicaciones asociadas como retraso en la consolidación y mala reducción.

Se debe hacer seguimiento estricto a los pacientes con uso de prolongado de bifosfonatos y seguir las recomendaciones de las guías y consensos publicados sobre el tema. El uso de teriparatide podría ser una alternativa como medicamento anabólico para el tratamiento de osteoporosis en estos casos.

Conflicto de intereses

Ninguno. La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Nivel de evidencia: IV.

Referencias

- [1] Odvina C, Zerwekh J, Rao D, Maalouf N, Gottschalk F, Pak C. Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(3):1294-1301. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0952> ↑Ver página 107
- [2] Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, Odvina C, Rao DS, Raisch DW, et al. Bisphosphonates and Nonhealing Femoral Fractures: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and International Safety Efforts. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American*. 2013. Volume, 95(4):297-307. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.01181> ↑Ver páginas 107, 111
- [3] Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocrine Reviews* 2018; 40(2), 333-368. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00001> ↑Ver página 110
- [4] Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011 May 5; 364(18):1728-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010650> ↑Ver página 110
- [5] Saita Y, Ishijima M, Kaneko K. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use: current evidence and clinical implications. ↑Ver página 111
- [6] Feldstein, A, Black D, Perrin N, Rosales A, Friess D, Boardman D. et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res*. 2012; 27:977-986. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1550> ↑Ver página 111
- [7] Dell R, Adams A, Greene D, Funahashi T, Silverman S, Eisemon E. et al. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 2544-2550. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1719> ↑Ver página 112
- [8] Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *New England Journal of Medicine.* 2021; 383(8), 743-753. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916525> ↑Ver página 112
- [9] Lo JC, Neugebauer RS, Ettinger B. Risk of complete atypical femur fracture with Oral bisphosphonate exposure beyond three years. *BMC Musculoskelet Disord* 21, 801. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03672-w> ↑Ver páginas 110, 113
- [10] Ott SM. In women, bisphosphonate use for ≥ 3 years vs. < 3 months was linked to increased atypical femur fracture risk. *Ann Intern Med.* 2021 Jan. 174(1):JC9. Epub 2021 Jan. 5. PMID: 33395342. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202101190-009> ↑Ver página 113
- [11] Liu L, Li C, Yang P, Zhu J, Gan D, Bu L, et al. Association between alendronate and atypical femur fractures: a meta-analysis. *Endocrine Connections.* 2015; 4(1):58-64. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0120> ↑Ver página 113
- [12] Allen MR. Skeletal accumulation of bisphosphonates: implications for osteoporosis treatment. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2008; 4:1371-1378. <https://doi.org/10.1517/17425255.4.11.1371> ↑Ver página 113
- [13] Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone.* 2006; 39:872-879. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.04.028> ↑Ver página 113
- [14] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2014; 29:1-23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1998> ↑Ver página 113
- [15] Black JD, Kancharla VK, De Long WG. A review of atypical femoral fractures from a tertiary care teaching hospital: An alarming trend? *J Orthop Trauma.* 2016; 30:182-188. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000539> ↑Ver página 114
- [16] Feron JM, Cambon-Binder A. (2017). Medication management after intramedullary nailing of atypical fractures. *Injury.* 2017; 48, S15-S17. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.030> ↑Ver páginas 114
- [17] Egol K, Park J, Prenskey C, Rosenberg Z, Peck V, Tejwani N. Surgical treatment improves clinical and functional outcomes for patients who sustain incomplete bisphosphonate related

- femur fractures. *J Orthop Trauma*. 2013; 6:331-5. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e31827240ae> ↑Ver página 114
- [18] Swiontkowski MF. Nonoperative versus Prophylactic Treatment of Bisphosphonate-associated Femoral Stress Fractures. *Yearbook of Orthopedics*. 2012. Pp. 51-52. <https://doi.org/10.1016/j.yort.2011.09.023> ↑Ver página 114
- [19] Githens M, Garner MR, Firoozabadi R. Surgical Management of Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Therapy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018 Dec. 15; 26(24):864-871. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00717> ↑Ver página 114
- [20] Bogdan Y, Tornetta P, Einhorn TA, Guy P, Leveille L, Robinson J, et al. Healing Time and Complications in Operatively Treated Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Use: A Multicenter Retrospective Cohort. *J Orthop Trauma*. 2016 Apr.; 30(4):177-81 <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000516> ↑Ver página 114
- [21] Zheng N, Tang N, Qin L. Atypical femoral fractures and current management. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2016 7, 7-22. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2016.06.029> ↑Ver página 114
- [22] Lu J, Maruo-Holledge M. Surgical Management of an Atypical Femoral Non-Union Fracture with Bone Morphogenetic Protein Supplementation. *Trauma Cases Rev*. 2017; 3:048. <https://doi.org/10.23937/2469-5777/1510048> ↑Ver página 114
- [23] Shin WC, Moon NH, Jang JH, Seo HU, Suh KT. A retrospective bicenter comparative study of surgical outcomes of atypical femoral fracture: Potential effect of teriparatide on fracture healing and callus formation. *Bone*. 2019 Nov.; 128:115033. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.08.006> ↑Ver página 114
- [24] Tsuchie H, Miyakoshi N, Iba K, Kasukawa Y, Nozaka K, Dohke T, et al. The effects of teriparatide on acceleration of bone healing following atypical femoral fracture: comparison between daily and weekly administration. *Osteoporos Int*. 2018 Dec.; 29(12):2659-2665. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4658-7> ↑Ver página 114
- [25] Yeh WL, Su CY, Chang CW, Chen CH, Fu TS, Chen LH, et al. Surgical outcome of atypical subtrochanteric and femoral fracture related to bisphosphonates use in osteoporotic patients with or without teriparatide treatment. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Dec. 13; <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1878-5> ↑Ver página 114

Historia de la Endocrinología

Paleopatología endocrinológica y urogenital en cinco obras de arte prehispánicas colombianas

Hugo Armando Sotomayor Tribín  ¹

¹Museo de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Sotomayor Tribín, HA. Paleopatología endocrinológica y urogenital en cinco obras de arte prehispánicas colombianas. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e691. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.691>

Recibido: 31/Ago/2021


Aceptado: 03/Sept/2021

Publicado: 20/Sept/2021

Resumen

Se presentan cinco estatuillas en cerámica y una en cuarzo que muestran un total de cuatro patologías endocrinológicas y una congénita urogenital. Las patologías endocrinológicas son el bocio (2 cerámicas), un síndrome de Klinefelter, una enfermedad de Graves-Basedow y una acromegalia. La patología urogenital congénita es una difalia completa. Tres cerámicas pertenecen a la cultura colombo-ecuatoriana Tumaco-LaTolita o Tulato (dos con bocio y una con el síndrome de Klinefelter); una a la cultura colombiana Malagana (la que representa una enfermedad de Graves-Basedow). La difalia se representa en una cerámica de la cultura ecuatoriana Jama-Coaque. La estatuilla esculpida en cuarzo, de la cultura colombiana Nariño, representa la acromegalia. Se hacen consideraciones sobre el valor simbólico de ellas.

Palabras clave: acromegalia, arte, bocio, cerámica, cuarzo, cultura, enfermedad de Graves, paleopatología, síndrome de Klinefelter, patología.

 **Correspondencia:** Hugo Sotomayor, Academia Nacional de Medicina de Colombia, Cra. 7a No. 69-11, Bogotá, Colombia.

Endocrinologic and urogenital paleopathology in five pre-Hispanic Colombian works of art

Abstract

Five ceramic figurines and one in quartz are presented, showing a total of four endocrinological pathologies and one congenital urogenital one. Endocrinological pathologies are goiter (2 ceramics), Klinefelter syndrome, Graves-Basedow disease, and acromegaly. Congenital urogenital pathology is complete diphalia. Three ceramics belong to the Colombian Ecuadorian culture Tumaco-LaTolita or Tulato (two with goiter and one with Klinefelter syndrome); one to the Colombian Malagana culture (which represents a Graves-Basedow disease). Diphalia is represented on a ceramic from the Ecuadorian Jama-Coaque culture. The statuette sculpted in quartz, from the Colombian Nariño culture, represents acromegaly. Considerations are made about the symbolic value of them.

Keywords: Acromegaly, art, ceramics, culture, Goiter, Graves disease, Klinefelter syndrome, paleopathology, quartz, pathology.

Destacados

La cultura Tulato ofrece a la paleopatología de este continente la mayor y más variada información, junto con la cultura Moche del Perú.

Las representaciones de las estatuillas que se presentan en este artículo permitan hacer juicios clínicos con alta probabilidad de certeza, similar a las de las fotografías médicas modernas.

Introducción

El estudio de la paleopatología de los pueblos que habitaron lo que se llama hoy en arqueología la América intermedia (el este de Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, las dos costas y la región andina de Colombia y la costa y región andina, respectivamente, de Venezuela y de Ecuador), cuentan con una fuente muy importante de información, además de los restos humanos: el arte. Pero de estos países del área intermedia, Colombia y Ecuador son los que tienen la mayor riqueza en el arte como fuente de información paleopatológica, en nada inferior a la que se encuentra en Mesoamérica (México y Guatemala) y los Andes centrales (1).

En Colombia sobresalen como fuente de información paleopatológica la cultura Tulato, que floreció desde la ciudad actual de Esmeraldas, en la costa ecuatoriana, hasta Buenaventura, en el Pacífico colombiano, entre el 400 a. C y el 400 d. C, así como Nariño y en mucho menor escala

las culturas del complejo Calima (ilama, yotoco, sonso, malagana) y las culturas sinú, tairona y quimbaya.

El autor de estas líneas está convencido, después de varios años de pesquisas en las publicaciones y de visitar los principales museos de antropología y arqueología de América, de que el arte de la cultura Tulato ofrece a la paleopatología en este continente la mayor y más variada información, junto al de la cultura moche del Perú. La cultura Tulato tuvo su periodo clásico entre los años 200 a. C y los 200 d. C.

Aunque el autor ya había expuesto en algunas publicaciones las patologías de la glándula tiroidea, resolvió juntar esas patologías en la presente publicación, con las observaciones sobre tres casos más: una patología de la diferenciación sexual, una alteración congénita en el desarrollo del pene y un caso de alteración de la hormona del crecimiento, para así presentar un espectro de la paleopatología

endocrinológica y urogenital en un solo artículo (2,3).



Figura 1. Sujeto con un cuadro de bocio.
Fuente: colección de Hugo Sotomayor Tribín; fotografía tomada por Jaeson Daniel Heredia Casallas.

Material y métodos

El primer caso que se muestra corresponde a una figurina en cerámica de la cultura Tulato de 11 cm de alto, 6 cm de ancho y 5 cm de profundidad, que representa a un sujeto en posición sedente, con un gesto de aburrimento, expresado con sus comisuras labiales hacia abajo y unos ojos muy abiertos, quien deja ver en su región anterior del cuello un importante

crecimiento del tiroides, compatible con un cuadro de bocio (figura 1).

El segundo caso corresponde a una figurina en cerámica de la misma cultura Tulato de 10 cm de alto, 4,6 cm de ancho y 4 cm de profundidad, a la que le faltan las manos por una ruptura de la cerámica, la cual muestra una cabeza erguida con una importante deformación craneana fronto-occipital, con un cuello cuya parte anterior presenta un crecimiento compatible con un bocio (figura 2).



Figura 2. Deformación craneana con un cuadro de bocio.
Fuente: colección de Hugo Sotomayor Tribín; fotografía tomada por Jaeson Daniel Heredia Casallas.



Figura 3. Hombre con un cuadro de la enfermedad de Graves-Basedow y una oftalmopatía.

Fuente: colección del Museo de Historia de la Academia Nacional de Medicina de Colombia; fotografía tomada por Bruce Robinson Gómez Franco.

La tercera cerámica la constituye una pieza-recipiente de la cultura malagana, con dos colores, uno crema en la parte superior de la cabeza, que corresponde a un tocado y a la abertura del recipiente, y en el ojo derecho, y otro rojizo en el resto del cuerpo. La figura, que mide de 28 cm de alto, 16 cm de ancho y 10 cm de profundidad, muestra a un hombre con una masa importante en el lado izquierdo del cuello, que se toca con su mano ipsilateral, y una gran protrusión del ojo derecho. El cuadro corresponde a una enfermedad de Graves-Basedow del lóbulo izquierdo del tiroides y a una oftalmopatía u orbitopatía unilateral del ojo derecho (figura 3). La cultura malagana, llamada así por el nombre de una hacienda localizada cerca

del municipio de Palmira, en las llanuras aluviales y fértiles de la zona plana del Valle del Cauca, donde se descubrió en 1992 un cementerio indígena con tumbas ricas en ajuares de oro, fue una sociedad cacical que coexistió, al menos entre los años 200 a. C. y 200 d. C., con las sociedades Yotoco del continuo Calima (ilama [1600 a. C.-100 d. C.], yotoco [200 a. C.-1399 d. C.] y sonso [300 a. C.-]).

La cuarta cerámica es un recipiente, que pertenece a la cultura Tulato, de 19 cm de alto, 12 cm de ancho y 9,5 cm de profundidad. Está compuesta de dos partes: la delantera, representada en una figura humana, y la posterior, representada en un recipiente que está unido a la figura humana a la altura de la espalda por un puente. La parte de la cerámica correspondiente al tronco del cuerpo humano tiene cuatro colores: terracota o crema, rojo tenue, amarillo y rojo intenso; a la altura de las muñecas, dos: crema y rojo, y en el tercio inferior de los muslos, dos: crema y amarillo. El personaje está hincado con las rodillas y tiene las extremidades superiores levantadas a la altura de los hombros, en una actitud de sostener algo con las manos. El rostro, por desgaste de la cerámica, no tiene bien definida la nariz, pero muestra con claridad una deformación intencional del cráneo tubular oblicua con ensanchamiento a la altura de la parte posterior de los parietales. La estatuilla muestra senos y genitales masculinos. En esta cerámica, al igual que en la mayoría de las producidas por la cultura Tulato, y a diferencia de las cerámicas elaboradas por otras culturas prehispánicas, la silueta humana cobra vida, deja de ser estática y hace énfasis en las proporciones anatómicas [4, p1335-40]. La figura 4 parece corresponder a un síndrome

de Klinefelter o a un caso de ginecomastia.



Figura 4. Hombre con una deformación intencional del cráneo.

Fuente: colección de Hugo Sotomayor Tribín; fotografía tomada por Andrea Mejía Cruz.

La quinta cerámica (figura 5) pertenece al parecer a la cultura ecuatoriana Jama Coaque que, a diferencia de la cultura Tulato, gusta de mostrar un contraste entre los atuendos, arreglos, adornos y el propio cuerpo de la persona [4, p74-81]. La cerámica muestra un cuerpo completo parado de pies, con una importante restauración que le imprime un color claro, y sin el engobe y brillo en parte del pecho, espalda y nalgas, un rasgo que sí tiene el resto de la cerámica. Esta, que mide 17 cm de alto, 8,5 cm de ancho y 7,5 cm de profundidad, muestra un tocado dotado de siete puntas que le cubre las orejas, así como un gran collar que va de hombro a hombro. La mano izquierda reposa en la parte latero-anterior izquierda del tocado,

mientras lleva el miembro superior derecho hasta la parte izquierda del tronco, y, allí, con la mano ipsilateral sostiene apoyado en el piso un bordón. El rostro del personaje tiene la boca abierta y al parecer los ojos cerrados.



Figura 5. Hombre con difalia.

Fuente: colección de Hugo Sotomayor Tribín; fotografía tomada por Andrea Mejía Cruz.

El siguiente y último caso corresponde a una figura esculpida en cuarzo transparente, que mide 9 cm de alto, 4 cm de ancho y 6 cm de profundidad. Perteneciente a la cultura Nariño (500 a. C.-1500 d. C.), muestra una cabeza prominente en comparación con su cuerpo, pero en especial una mandíbula grande para esa cabeza, mientras sus manos están entrecogidas y pegadas al abdomen y hay unos segmentos corporales iguales (figura 6). Esta pieza puede corresponder a un cuadro de acromegalia, que es una enfermedad crónica de la vida adulta,

caracterizada por un aumento del tamaño de las manos, los pies, las mandíbulas y la nariz, lo cual es causado por una lesión de la glándula pituitaria.

En los dos primeros casos (figuras 1 y 2), el diagnóstico parece ser claro: hay un crecimiento de toda la glándula tiroides. En la clínica, si el crecimiento tiene una consistencia dura y no se mueve, hace pensar en un tumor; en cambio, si se mueve y no es duro, hace pensar en un bocio. Esta segunda posibilidad puede, a su vez, ser ocasionada por un déficit de yodo en la dieta o una enfermedad autoinmune que ocasione tiroiditis.

La presencia del bocio en algunas comunidades asentadas en el litoral y que aprovechaban todos los recursos alimenticios que ofrece el mar, como los peces y las algas, hace pensar que tal caso no fue por un hipotirodismo asociado a la escases de yodo en la dieta. En cambio, el bocio ocasionado por la ausencia de ese micronutriente significó un gran problema de salud pública en las comunidades de mestizos a lo largo de la Colonia y los primeros años de vida republicana hasta 1950, fecha en que se yodificó la sal de consumo humano, por razones como las siguientes: ruptura del delicado equilibrio energético y proteico con los micronutrientes, secundario al proceso de afectación de las redes de comercio que tenían los indígenas; la pérdida del conocimiento chamánico; el impacto de la servidumbre y la esclavitud sobre la disponibilidad de los alimentos, y la escasez de las aguas yodificadas en muchas partes del país (5).

La figura 3 plantea los siguientes tres diagnósticos médicos, formulados según su orden de probabilidad:

1. La enfermedad de Graves-Basedow, caracterizada por la tríada de hipertirodismo, es decir, bocio difuso (cuando aumenta dos o tres veces el tamaño normal de la glándula tiroides), exoftalmia y dermopatía (mixedema). El crecimiento de la tiroides se nota a veces más marcado de un lado que del otro. Ocurre lo mismo con la orbitopatía, que, aunque suele afectar a ambos ojos por igual, puede detectarse en un solo ojo. Esta enfermedad es más común entre las mujeres que superan los 20 años, aunque dicho trastorno puede ocurrir a cualquier edad, afectando también a los hombres.
2. Un tumor tiroideo, que es improbable, porque la mayoría son primarios –el 75 % son papilares, el 15 % foliculares, el 5 % medular, el < 5 % anaplásico– y el < 1 % son ocasionados por sarcomas, linfomas y metástasis.
3. Un tumor ocular con metástasis en el tiroides, que también es improbable. De los dos tipos principales de cáncer de ojo que se desarrollan en adultos, el melanoma y el linfoma intraoculares, el primero hace metástasis en el hígado, los pulmones y los huesos, mientras que el segundo puede ser parte de uno que se presenta en el sistema nervioso central.

Con base a la descripción hecha antes, el caso de la figura 4, podría corresponder a un adolescente masculino con ginecomastia o, lo más probable, al síndrome de Klinefelter. Esta entidad clínica se caracteriza por tener un cariotipo 47 XXY, hipogonadismo, ginecomastia, segmento inferior del cuerpo



Figura 6. Ser humano con acromegalia.

Fuente: colección de Hugo Sotomayor Tribín; fotografía tomada por Andrea Mejía Cruz.

más largo que el superior, extremidades largas y un somatotipo ectomorfo. Se origina por la existencia de dos cromosomas X y un cromosoma Y. Es la enfermedad genética más común en varones. Algunos hombres no presentan síntomas y no saben que padecen esta condición hasta la edad adulta, al presentarse infertilidad.

La figura 5 es compatible con un caso de difalia completa, por ser independientes y del mismo tamaño los penes. Por tener ambos penes estas características y mostrar una distinguible erección, es poco probable que la división del pene sea intencional.

Conclusiones

Los tres casos que muestran la patología tiroidea y que no están asociados a elementos de poder, hacen pensar en que los artistas que esculpieron esas cerámicas tuvieron el único interés en ilustrar a sus seguidores la existencia de esas alteraciones, mostrando las patologías de otras partes del cuerpo.

El caso del síndrome de Klinefelter, por tener senos y genitales masculinos, debió de despertar entre las personas de la cultura Tulato la atención y de estimular su imaginación y su asociación con los seres

andrógino y sus poderes. La dualidad del ser macho-hembra ha estado presente en el chamanismo y en las grandes religiones. En el Génesis judeocristiano, la mujer, Eva, sale de la costilla de Adán; así mismo, entre los muiscas hay una versión de la creación del hombre según la cual de la tierra amarilla salieron los hombres, tierra de la que brotaban las hierbas y los tallos huecos y verdes, plantas de las que salieron las mujeres; por otro lado, en la mitología de los griegos se explica que el primer humano era mitad masculino y mitad femenino, y que este fue partido por los dioses en dos sexos separados; y de manera análoga, el hinduismo establece que uno de los aspectos del Ser supremo es la bisexualidad.

Esa admiración por los andróginos explicaría por qué en muchas sociedades indígenas colombianas existieron los “dos espíritus”, bardajes o bardaches, o en nuestro lenguaje actual las personas transgénero. Estos personajes transgénero fueron posiblemente, como en el caso de los laches, producto no del azar, sino de lo que el autor de estas líneas ha llamado *crianza invertida*, con base en lo que escribió el cronista Lucas Fernández de Piedrahita (1973) sobre el hábito de criar como mujeres al quinto hijo varón, a partir de las doce lunas de edad, el año, convirtiéndolos en *cusmos*

eso es, en cuanto a criarlo e imponerlo en costumbres de mujer; y como lo criaban de aquella manera, salían tan perfectas hembras en el talle y ademanes del cuerpo, que cualquiera que los viese, no los diferencian las otras mujeres, y a estos llaman Cusmos, y ejercitaban los oficios de mujeres

con robusticidad de hombre; por cual en llegando a la edad suficiente los casaban como mujeres, y preferíanles los Laches a las verdaderas. (6, 7)

El caso de difalia hace pensar en que, por tratarse de un órgano tan sobreestimado, tal anomalía congénita tan infrecuente (un caso en 5,5 millones de personas) tuvo que salvar a la persona afectada del infanticidio, dotándola de un gran valor social. Esta aseveración la confirman el bordón y el tocado tipo corona que muestra el personaje de la cerámica.

Por su parte, la acromegalia con seguridad tuvo una metáfora simbólica de poder, pues su representación no se hizo con el solo propósito de la ilustración con fines médico-pedagógicos (1, 8).

Referencias

- [1] Sotomayor Tribín, HA. Enanos y gigantes en mitologías indígenas y la arqueología de Colombia. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2007;16(2):96-104. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v16.n2.2007.466> ↑Ver página 119, 125
- [2] Sotomayor Tribín, HA. Enfermedades en el arte prehispánico colombiano. *Boletín Museo del Oro*. 1990;29:62-73. <https://publicaciones.banrepcultural.org/index.php/bmo/article/view/7039> ↑Ver página 120
- [3] Sotomayor Tribín, HA. 26 Enfermedades en el arte cerámico prehispánico de Colombia y Ecuador. *Tribuna Médica*. 1994;89(6). ↑Ver página 120

- [4] Veintimilla, D, Valdéz Valdéz, FJ. Signos amerindios. 5000 años de arte precolombino en el Ecuador Quito 1991. Ediciones Colibrí; 1992. [↑Ver página](#)
- [5] Sotomayor Tribín, HA, Pérez Mayorga, M. Un estudio de historia y antropología médica del bocio endémico en la Nueva Granada a propósito de su representación artística en tiempos prehispánicos y en el siglo XIX. Revista de la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 2001;XXV(95):161-178. [↑Ver página 123](#)
- [6] Fernández Piedrahita, L. Noticia historial de las conquistas del Nuevo Reino de Granada. Bogotá: Ministerio de Educación Nacional, Instituto Colombiano de Cultura Hispánica; 1973. [↑Ver página 125](#)
- [7] Sotomayor Tribín, HA. 1992. Dolor, sacrificios humanos, infanticidio y crianza invertida en Colombia prehispánica. Revista Colombiana de Psiquiatría. 1992;XXI(4). [↑Ver página 125](#)
- [8] Sotomayor Tribín, HA. Enfermedades y símbolos de poder y trascendencia en cerámicas prehispánicas colombianas. Pediatría. 1993;28(2). [↑Ver página 125](#)

Tecnología en Endocrinología: Tiempos, conceptos e implementación

Propósito. La ciencia aplicada, una de las aristas definitorias de la tecnología, ha tenido un acercamiento a la medicina desde su aurora; dicho aspecto llega a lo más profundo de la Endocrinología. El presente texto tiene por objetivo denotar conceptos de aproximación, para así describir la implementación práctica del tándem entre tecnología y Endocrinología en los diferentes tiempos que lo han acompañado.

Contenidos. Se empieza con algunos elementos históricos puntuales de encuentro entre la tecnología y la Endocrinología. Posteriormente, se introduce un concepto de vibrante vigencia: el tiempo en rango como métrica del control glucémico en la actualidad. Se reconoce el rol protagónico del monitoreo continuo de glucosa en la diabetes, al igual que se exploran sus potenciales usos. En el cuarto capítulo se hace un alto en el camino para comprender la intermediación entre la matemática y la Endocrinología. En los dos últimos capítulos se hace una inmersión al mundo de los ecosistemas digitales, a través del camino de la inteligencia artificial y recursos funcionales como las apps.

Conclusiones. El apasionante mundo de la tecnología nos seduce cada vez más en los diferentes ámbitos; su relación con la Endocrinología es y será en el tiempo de una contundencia irrefutable. De esta manera, se ofrece una invitación abierta a vivir los procesos venideros de dicha fusión conceptual.

Palabras clave: tecnología, Endocrinología, hormona, modelos matemáticos, monitoreo continuo de glucosa, inteligencia artificial, apps, ecosistema digital, tiempo en rango.

Technology in Endocrinology: Stages, Concepts and Implementation

Purpose. As one of the defining edges of technology, applied science has had an approach to medicine since its dawn, having a significant influence on Endocrinology. The present text aims to denote concepts of approximation, in order to describe the practical implementation of the tandem between technology and Endocrinology.

Overview. We begin with some specific historical elements regarding the encounter between technology and Endocrinology. Subsequently, we introduce a concept of vibrant validity: time in range as a metric of glycemic control today. We highlight the leading role of continuous glucose monitoring in diabetes, and we explore its potential uses. In the fourth chapter, we make a stop to understand the immediacy between mathematics and Endocrinology. In the last two chapters, we immerse ourselves into the world of digital ecosystems, through the path of artificial intelligence and functional resources such as apps.

Contribution. The exciting world of technology seduces us more and more in different areas; its relationship with Endocrinology is and will be in time of an irrefutable forcefulness. In this way, we extend an invitation to experience the coming processes of said conceptual fusion.

Keywords. technology, Endocrinology, hormone, mathematical models, continuous glucose monitoring, artificial intelligence, apps, digital ecosystem, time in range.

Cómo citar:

Ramírez-Rincón A, Tovar-Cortés H, Builes-Montaña CE, Gómez Medina AM, Marín Sánchez A, Henao Carrillo DC, Matallana Rhoades AM, Botero- Arango JF, Cure Cure CA, Guzmán Gómez GE, Férez Bonelo K, Vallejo González S. Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021 Nov 12. 8(1): 1-120. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>

Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación

El texto completo de esta monografía se puede consultar en la versión electrónica de la revista. Por favor, use el código QR para descargarla o a través del enlace (DOI) que se incluye más abajo



<https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>

Política editorial

Enfoque y alcance

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

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

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

de sometimiento ni de publicación a sus autores.

Los manuscritos que recibe la revista son arbitrados por pares y para ello adopta el sistema "doble ciego", con el fin de garantizar la mayor independencia posible e integridad científica en la selección de sus contenidos. Igualmente, en lo relacionado con la aceptación del sometimiento de manuscritos y como columna vertebral de la gestión de sus procesos, la revista se adhiere a las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y a las directrices de transparencia y buenas prácticas en la edición científica del Committee on Publication Ethics (COPE).

Generalidades del proceso de publicación

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

Ética. La revista sigue las indicaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Para cualquier dilema ético o mala práctica que se identifi-

que, se seguirán los procedimientos recomendados por estas organizaciones.

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

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

Acceso y Creative Commons. La revista es de acceso abierto inmediato, con una licencia Creative Commons de “atribución, no comercial, sin derivadas” (BY-NC-ND) y funciona bajo el modelo “diamante”. También permite el autoarchivo en la versión final de los artículos publicados, no obstante, se recomienda siempre incluir la referencia completa en el repositorio que se archive, con el respectivo doi del artículo.

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

Costos para autores. La revista no tiene ningún costo para los autores, ni de

sometimiento ni de publicación. Se sostiene con recursos de la Asociación Colombiana de Endocrinología.

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

Ética

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

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

1. **Sitio web:** la revista funciona en una plataforma de Open Journal Systems e incluye toda la información veraz y actualizada sobre su enfoque, alcance, espectro temático, estructura editorial, política y procedimientos.
2. **Nombre de la revista:** la revista ha sido consistente en su nombre, desde su creación, y no da lugar a equívocos con otras publicaciones.
3. **Proceso de revisión por pares:** la revista describe de manera minuciosa su proceso de evaluación por pares, bajo el sistema “doble ciego”.
4. **Propiedad y gestión:** la revista es auspiciada por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE).

5. **Órgano rector:** la revista tiene una estructura editorial que es pública en su sitio web y que está compuesta por: un editor jefe, editores científicos asociados y un comité editorial y científico. También tiene un área de coordinación editorial y producción, encargada de apoyar la gestión de la revista y todos sus procesos técnicos y profesionales de publicación.
6. **Equipo editorial/Información de contacto:** la revista incluye la información completa de su estructura editorial, perfiles, Orcid o información a CV en línea de sus integrantes.
7. **Derechos de autor y licencias:** la revista declara cuál es la relación con sus autores en cuanto a los derechos de los manuscritos aprobados y la relación que establece con sus lectores, a través de una licencia Creative Commons.
8. **Cargos al autor:** la revista declara de manera explícita que funciona bajo el modelo de acceso abierto “diamante”, es decir, que no tiene costos de sometimiento ni de publicación para sus autores.
9. **Proceso para identificar y tratar las denuncias de mala conducta en la investigación:** la revista declara que sigue los flujogramas (procedimientos) del COPE para tratar los potenciales casos de dilemas éticos o de malas prácticas en la investigación y publicación científica.
10. **Ética en la publicación:** la revista tiene una política de ética que promueve la integridad científica y que se traduce en procedimientos para propiciar y verificar la calidad de los manuscritos.
11. **Periodicidad de la publicación:** la frecuencia de la revista está indicada, claramente, en las políticas de la revista.
12. **Acceso:** la tarifa especifica cómo es el acceso a sus contenidos. No tiene costos de suscripción y su acceso es abierto, bajo una licencia Creative Commons.
13. **Archivamiento:** la revista tiene política de preservación y lo declara en sus pautas.
14. **Fuentes de ingresos:** la revista es subvencionada, completamente, por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE); su propósito, además, es científico; busca contribuir al avance del conocimiento en Endocrinología y a las particularidades del contexto latinoamericano en el ejercicio profesional de la Endocrinología.
15. **Publicidad:** la revista hace pauta publicitaria, pero tiene una nota legal en la que se aclara que ninguno de los anunciantes tiene influencia en la selección o publicación de los contenidos de la revista. El proceso de aprobación de manuscritos está cimentado en la evaluación por pares externos.
16. **Marketing directo:** la revista no realiza estrategias de marketing directo ni tiene fines comerciales; no tiene ningún interés en ese sentido ni cobros para los autores. Su intención está en crear una comunidad de

colaboradores (autores, evaluadores, editores) y una audiencia de lectores diversa e incluyente, dentro de las particularidades de su área y de su espectro temático.

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

a) Criterios que definen la *autoría* o *coautoría*:

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

b) Declaración de *conflicto de intereses*:

Los autores deben declarar cualquier conflicto de intereses que pueda, potencialmente, afectar las repercusiones o la interpretación de los resultados de su manuscrito. De tal manera, los autores deberán cumplimentar y enviar, junto con la postulación de su manuscrito, un formato

de declaración de conflicto de intereses que proporciona la revista, de acuerdo con las directrices del ICMJE.

c) *Implicaciones éticas* de las investigaciones:

Los autores cuyas investigaciones hayan sido sometidas a valoración del comité de ética de su respectiva institución u organización financiadora, deben presentar ese aval a la revista, junto con el sometimiento del manuscrito.

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

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

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

Autores. Se espera que los autores

de la revista no incurran en comportamientos como el plagio, la fabricación de datos o la manipulación de resultados, el reciclaje de textos o la postulación simultánea a otras revistas o medios de publicación (para enumerar algunos de los problemas éticos más frecuentes). También es importante que los autores que someten trabajos a la revista tengan un interés genuino por publicar y que mantengan su participación a lo largo de todo el proceso: evaluación por pares, correcciones, producción editorial y pospublicación. La calidad final del trabajo y el impacto que pueda tener el mismo, en el tiempo, depende en buena parte del interés de los autores.

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

evitarse.

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

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

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

Retractaciones. Si se detecta que un artículo tiene problemas serios que afectan la veracidad de sus resultados, que comprometen su calidad científica o si se ha identificado algún problema ético de gravedad (plagio, fabricación de datos, manipulación, entre otros), la revista podrá declarar una

retractación e impedir el acceso al texto completo del manuscrito, con la correspondiente noticia de las razones de la retractación. Tales casos serán analizados por el Comité editorial y científico de la revista y por el editor jefe, antes de llegar a una decisión final sobre una retractación.

Sistema de evaluación

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

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

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

Igualmente, se pide a los autores que eviten el uso, reproducción o adaptación de figuras, imágenes o tablas que provengan de otras fuentes, sin la debida autorización; es preferible

que los autores elaboren su propio material gráfico. En el caso de que sea necesario reproducir alguna figura, imagen o tabla de otra fuente, los autores deben enviar los permisos necesarios a la revista, de parte del titular de derechos de autor (persona, revista, editorial u organización). La revista no realizará ningún trámite de permisos en nombre de los autores pues esta es su responsabilidad. El no tramitar estos permisos o enviar un manuscrito con reproducción de contenidos no autorizados, será motivo de rechazo.

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

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

1. manuscrito aprobado sin modificaciones;
- 2) manuscrito aprobado con modificaciones de forma;
- 3) manuscrito con aprobación condicionada a realizar ajustes

de fondo (sujeto a verificación de las correcciones); 4) manuscrito rechazado.

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

Correcciones y verificación de correcciones. La solicitud de correcciones, ajustes y aclaraciones por parte de los autores de los manuscritos es un proceso completamente usual en la revisión por pares. Los tiempos de entrega de las correcciones serán establecidas por el editor de la revista o por la coordinación editorial y de acuerdo con la complejidad de las mismas.

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

Por otro lado, los autores a los que se les solicite correcciones de fondo, solo tendrán una única oportunidad de rectificar sus correcciones, en el caso de que el editor responsable o los revisores consideren que el artículo no ha solucionado completamente sus problemas. Ante una rectificación fallida de parte de los autores, el caso

pasará a manos del editor jefe o del comité editorial y científico, quienes podrán dar por cerrado el proceso de un manuscrito, ante la insatisfacción en los ajustes.

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

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

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

Presentación de manuscritos

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

Artículos originales de investigación.

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

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

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

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

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

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

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

Casos clínicos. Los casos clínicos deben buscar aportar conocimiento para la toma de decisiones en el

diagnóstico, manejo de pacientes, dilemas éticos o para fortalecer las capacidades en la clínica o en el ejercicio médico profesional. Los casos seguirán la estructura sugerida para los casos o reportes clínicos de CARE (<https://www.care-statement.org/checklist>).

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

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

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

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

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

(originales, revisiones, casos).

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

Estructura de los manuscritos

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

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

- a) **Título.** El título debe ser conciso y reflejar de manera adecuada, precisa, el tema del manuscrito.
- b) **Información de los autores.** Los autores deben usar su nombre bibliográfico (el nombre que usualmente emplean en sus publicaciones) y registrar su filiación institucional, la ciudad, el país y su correo electrónico. También es obligatorio que cada uno proporcione el enlace a su Orcid. En el caso de no

tener Orcid, cada autor debe hacer el registro e incluir allí su filiación actual (*Employment*), sus grados académicos (*Education and qualifications*) y sus últimas publicaciones (*Works*). Todos los Orcid deben contener esta información mínima. Para el registro en el Orcid, se debe consultar aquí:

<https://orcid.org/register>

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

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

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

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

- c) **Resumen estructurado.** Los resúmenes deben presentarse por ítems, de manera que reflejen la estructura de los manuscritos, de acuerdo con cada tipología, y no deben superar las 250 palabras. Por ejemplo, los resúmenes de los artículos de investigación deben tener: introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones.

d) **Palabras clave.** Todos los manuscritos, incluyendo los casos clínicos, deben tener entre 6 a 12 palabras. Las palabras clave se deben seleccionar utilizando la siguiente herramienta de los descriptores en ciencias de la salud, DeCS/MeSH:

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

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

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

Estilo de citación. La revista sigue el estilo de citación de Vancouver. Recomendamos que se consulten las instrucciones del siguiente manual, sobre el estilo Vancouver, en el capítulo 5, entre las páginas 79 a 98:

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

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

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

Adicionalmente, se pide a los autores que verifiquen cuáles de las referencias que han usado tienen doi (*digital object identifier*) y que lo incluyan activo en cada caso. Para identificar los doi de las

referencias, se debe incluir el bloque de referencias del manuscrito aquí y luego dar enviar (*submit*):

<https://apps.crossref.org/Simple\TextQuery>

Sometimiento

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

1. **Política editorial.** Los autores deben conocer, antes de enviar un manuscrito a la revista, su política editorial. Allí es importante identificar las líneas temáticas de interés principal para la revista, los tipos de manuscrito que se aceptan (su estructura y condiciones), las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta y la dinámica del proceso de evaluación.
2. **Carta de sometimiento.** Los autores deben presentar una carta de sometimiento en la que presentan el manuscrito, declaran que es original y que no ha sido enviado simultáneamente a otra revista.
3. **Declaración de conflictos de interés y aval del comité de ética.** Los autores del manuscrito deben diligenciar un formato de declaración de conflictos de interés. También, si la investigación de la que se deriva el manuscrito fue sometida a un aval del comité de ética de la institución financiadora, se debe enviar ese aval como soporte de la postulación.

4. **Normas de estilo.** Los manuscritos se pueden someter a la revista sin que se siga de manera estricta el estilo de citación de la revista o algunos aspectos menores de formato. Sin embargo, si el manuscrito resulta aprobado de la evaluación por pares, los autores tendrán que hacer las revisiones necesarias para ajustarlo al estilo.
5. **Envío.** Los manuscritos deben ser enviados a través de la plataforma de la revista, en el siguiente enlace:

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

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

Editorial Policies

Focus and Scope

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo publishes research articles, review papers, and clinical cases of interest to the scientific community and health professionals, specialists, and residents of endocrinology and other medical specialties that make use of research in this area. Some central topics of the journal include:

- Diabetes
- Osteoporosis
- Obesity and nutrition
- Dyslipidemias
- Pediatric endocrinology
- Gender dysphoria
- Molecular biology and endocrinology
- Endocrine technologies
- Endocrinology education
- History of endocrinology

The journal is published continuously in digital format, with four issues published in each volume. The journal operates under the diamond open access model, with a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (BY-NC-ND) license. The Colombian Association of Endocrinology (ACE, for its acronym in Spanish) finances the journal entirely, as it does not charge submission or publication costs to authors.

Manuscripts received by the journal are peer-reviewed; therefore, it adopts

a double-blind system to guarantee as much independence and scientific integrity as possible in selecting its contents. Regarding the acceptance of the manuscript submission, and as the backbone of its process management, the journal adheres to the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Publication Process Overview

Originality and exclusiveness. Manuscripts submitted to *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* must be original, unpublished, and not be submitted for publication in other media. Simultaneous application to other journals will be deemed a severe offense and grounds for rejecting a manuscript.

Ethics. The journal follows COPE and ICMJE guidelines. For any ethical dilemmas or malpractices identified, the procedures recommended by these organizations will be followed.

Review system. The journal operates a double-blind peer-review system to select the manuscripts it publishes; that is, it reserves the identity of both reviewers and authors to promote as much independence as possible in decision-making.

Professional edition. The approved articles will be subjected to professional editing (copy editing, design and layout, PDF proofreading, final file mark-up) and standardization processes to adapt them to all the necessary editorial conventions in various formats (PDF, HTML, XML).

Access and Creative Commons. The journal is immediate open access, with a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (BY-NC-ND) license, and works under the diamond model. It also allows self-archiving of the final version of published articles; however, we always recommend including the complete reference in the appropriate repository with the relevant article DOI.

Assignment and rights. The journal requests the assignment of rights on the articles to formalize publication. Nonetheless, the use or reproduction of articles for educational, academic, or scientific purposes is allowed, provided that complete reference will be made to the original publication.

Handling fees. The journal has neither submission nor publication cost for authors. It is funded by the ACE.

Digital preservation. The journal has a digital preservation policy and subscribes its contents to the Portico project.

Ethics

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo guides its ethics and scientific policy integrity based on

COPE and ICMJE recommendations.

Regarding good publishing practices and transparency criteria, the 16 COPE principles have been adopted; below is how the journal reflects these principles in its day-to-day work:

1. **Website:** The journal works on an Open Journal Systems platform and includes all accurate and up-to-date information on its focus, scope, theme spectrum, editorial structure, policy, and procedures.
2. **Journal name:** The journal has been consistent in its name since its inception and does not leave room for misunderstandings with other publications.
3. **Peer-review process:** The journal thoroughly describes its peer-review process under the double-blind system.
4. **Ownership and management:** The journal is sponsored by the ACE.
5. **Governing body:** The journal has an editorial structure publicly available on its website and comprises a chief editor, associate scientific editors, and an editorial and scientific board. It also has an editorial and production coordinating area that supports journal management and technical and professional publication processes.
6. **Editorial team/Contact information:** The journal includes complete information on its editorial structure, profiles, ORCID, or information on the online CV of its members.
7. **Copyright and licenses:** The journal states its relationship with authors

regarding the rights of approved manuscripts and the relationship with its readers through a Creative Commons license.

8. **Handling fees:** The journal explicitly declares that it operates under the diamond open access model; that is, it has no submission or publication costs for its authors.
9. **Process to identify and deal with research misconduct reports:** The journal states that it follows COPE flowcharts (procedures) to deal with potential ethical dilemmas or malpractice cases in research and scientific publication.
10. **Ethics in publication:** The journal has an ethics policy that encourages scientific integrity, which translates into procedures to promote and verify the quality of manuscripts.
11. **Publication frequency:** The frequency is mentioned in the journal's policies.
12. **Access:** The rate specifies how to access its contents. It has no subscription costs, and its access is open under a Creative Commons license.
13. **Archiving:** The journal has a preservation policy and discloses it in its guidelines.
14. **Sources of income:** The journal is fully funded by the ACE. Moreover, its purpose is scientific; it seeks to advance knowledge of endocrinology and the particularities of the Latin American context in the professional practice of endocrinology.

15. **Advertising:** The journal has an advertising guideline, but a legal notice clarifies that none of the advertisers influences the selection or publication of the journal's contents. The manuscript approval process is based on external peer review.
16. **Direct marketing:** The journal does not carry out direct marketing strategies or is for commercial purposes; it has no interest in this regard or charges handling fees to authors. It intends to create a community of collaborators (authors, reviewers, editors) and an inclusive, diverse audience of readers within the particularities of its area of expertise and theme spectrum.

Regarding manuscript submission and following the ICMJE recommendations, authors must consider three essential aspects:

a) Criteria that define *authorship or co-authorship*:

1. An author is a person who makes substantial contributions to conceiving or designing a manuscript or collecting, analyzing, or interpreting the data contained in a manuscript.
2. An author takes part in writing a manuscript or critically reviewing the contents of a manuscript.
3. An author participates in the approval of the final version of a manuscript.
4. An author agrees with all parts of a manuscript and is responsible for their accuracy or completeness to clarify or resolve doubts.

b) *Conflict-of-interest* statement:

Authors must declare any conflict of interest that could potentially affect the repercussions or interpretation of the results of their manuscript. Thus, authors must complete and submit, together with their manuscript, a conflict-of-interest statement form provided by the journal per the ICMJE guidelines.

c) *Ethical implications* of the research:

Authors whose research has been submitted for assessment by the ethics committee of the relevant institution or funding organization must submit this endorsement to the journal, together with the manuscript.

Likewise, the ethical implications of the research conducted must be expressly stated in the manuscript and its methods. The journal may also request additional reviews on the submitted manuscript and the described research if any ethical concern is identified by the editor-in-chief, the responsible editor, or the journal's editorial and scientific board.

Furthermore, all those who collaborate with the journal from different roles (authors, reviewers, editors, or editorial team) are expected to act with scientific integrity and follow a scientific approach in their behavior and decisions, always seeking the transparency and generation or validation of knowledge to advance endocrinology and other areas related to the journal.

Concerning the primary roles of those participating in the journal, they are briefly outlined below.

Authors are expected not to engage in behaviors such as plagiarism, data fabrication or result manipulation, text recycling, or simultaneous application to other journals or publication media (to list some of the most frequent ethical issues). More importantly, authors who submit papers to the journal must have a genuine interest in publishing and participate continuously throughout the entire process: peer review, corrections, editorial production, and post-publication. The end quality of the work and its impact over time largely depends on the authors' interest.

Reviewers must have a scientific, academic approach at all times when evaluating manuscripts. The journal evaluates manuscripts, not people, and the opinions must be expressed under this principle, avoiding personal attacks on authors. Reviewers should also avoid the misuse of both manuscripts and research data entrusted to them. Impersonation is also malpractice; the journal selects and convenes reviewers based on their academic training, experience, and publications, thus transferring the responsibility of reviewing a manuscript to a third party (student, resident, colleague), without consulting with the journal's editor-in-chief, is unacceptable and should be avoided.

Editors or the editorial team must ensure that the principles of transparency and the processes and procedures of the journal are

followed in the best possible way, ensuring fair treatment for all parties involved. Rather than serving as “gatekeepers” of knowledge, editors (and their team) must be authors’ “discrete collaborators.” Their intention should be that the journal is a reliable repository of knowledge of endocrinology and that each manuscript reaches a specialized reader in the best possible version.

About corrections or retractions of articles published in the journal:

Corrections. Corrections on a published article will be made if the error identified can lead to significant mistakes (an error in the affiliation of an author, ORCID, names, among others) or affects its interpretation due to an unintentional omission or error in its writing or format.

Retractions. If it is detected that an article has serious issues that affect the veracity of its results, compromise its scientific quality, or poses a grave ethical problem (plagiarism, data fabrication, manipulation, among others), the journal may retract and prevent access to the full-text manuscript, with the appropriate notice of the reasons for retraction. Such cases will be analyzed by the journal’s Editorial and Scientific Board and the editor-in-chief before reaching a final decision on a retraction.

Review System

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo operates a

double-blind peer-review system through the following stages:

Document review to formalize submission. Two documents requested by the journal must be attached to papers submitted: a conflict-of-interest form, duly completed by all authors, and a letter of submission and commitment, introducing the manuscript, reaffirming its originality, and preventing simultaneous application.

Editorial review (antiplagiarism and permissions). If the documents to formalize submission to the journal are delivered, manuscripts will be checked for originality and good use of texts or content protected by copyright using antiplagiarism software.

Authors should avoid using, reproducing, or adapting figures, images, or tables from other sources without due authorization; authors should prepare their graphic material. If authors need to reproduce any figure, image, or table from another source, they must send the relevant permits to the journal on behalf of the copyright holder (person, journal, publisher, or organization). The journal will not process any permit for authors, as it is their responsibility. Failure to process these permits or submitting a manuscript that reproduces unauthorized content will be grounds for rejection.

Finally, the manuscript will be reviewed for structure. If necessary, the editor-in-chief or the responsible editor will request adjustments from authors or even discard its publication

due to quality issues, irrelevance for the journal's theme spectrum, or any ethical consideration.

Peer review. Once manuscripts pass the application formalization and editorial review stages, they will begin their peer-review process. The journal will find expert peers on the subject of each manuscript and invite them to read them thoroughly to establish their scientific quality. Possible outcomes of this peer review include:

1. Manuscript approved without changes; 2) manuscript approved with minor changes; 3) manuscript with approval conditional on major adjustments (subject to verification); 4) manuscript rejected.

If contradictory opinions are expressed—one reviewer approves, and another rejects the manuscript—it will be submitted to review by a third party or to review and decision by the editor-in-chief or the responsible editor.

Corrections and correction verification. Request for corrections, adjustments, and clarifications from the authors of the manuscripts is entirely usual in peer review. The journal's editor or the editorial coordinating area will establish the deadlines for correction according to complexity.

If an author cannot meet the suggested deadline for correction, the editor must be informed and receive an explanation. Repeated failure to meet the deadlines for correction will result in the rejection of the manuscript, and

the author will not be able to resubmit it to the journal.

Moreover, authors who are asked for major corrections will only have a single opportunity to rectify them if the responsible editor or the reviewers consider that the article has not wholly solved its issues. Faced with a failed rectification by the authors, the case will be assigned to the editor-in-chief or the editorial and scientific board. They may terminate the process of a manuscript due to dissatisfaction with the adjustments.

Results. The journal will issue an official result twice: once the reviewers' opinions have been consolidated and upon receiving and checking the corrections. The second result may be positive or negative, according to the quality and thoroughness of the corrections made by the authors. The final decision, then, will be this second result after verification of the adjustments.

Timing. The process of reviewing a manuscript, between submission and final decision, will take one quarter on average. According to the subject and the availability of peers, some processes may end in less time, and others may take a little longer.

In any case, the journal will try to provide a result as soon as possible for authors to be sure of its publication or submit the manuscript to another journal if rejected.

Manuscript Submission

Manuscript Types

The journal accepts the submission of the following types of manuscripts for publication:

Original research articles. These articles describe the results of completed studies and have the following structure:

Title, abstract and keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions, conflict-of-interest and financing disclosure, contributor roles (CRedIT taxonomy), acknowledgments, and references.

In terms of length, these manuscripts may not exceed six thousand (6,000) words, excluding references.

Systematic reviews. Reviews are articles that address the specific literature on a topic, following a protocol, and can have a qualitative approach (without meta-analysis) or not (meta-analysis). The structure of systematic reviews is as follows:

Title, abstract and keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, conflict-of-interest and financing disclosure, contributor roles (CRedIT taxonomy), acknowledgments, and references.

Authors are required to follow PRISMA's instructions for preparing and writing systematic reviews (<http://www.prisma-statement.org/>)

In terms of length, these manuscripts may not exceed six thousand (6,000) words, excluding references.

Clinical cases. Clinical cases should seek to provide knowledge for decision-making in diagnosis, patient management, ethical dilemmas, or strengthen capacities in the clinic or professional medical practice. Cases will follow CARE's suggested structure for clinical cases or reports (<https://www.care-statement.org/checklist>).

In terms of length, these manuscripts may not exceed three thousand (3,000) words, excluding references.

History of endocrinology. Manuscripts on the history of endocrinology address or revive a specific topic in the evolution of endocrinology over time. Such articles must always have this structure:

Title, abstract and keywords, introduction, content elaboration (with free sections, according to the author's and subject's purposes), and conclusions. It must also include conflict-of-interest and financing disclosure, contributor roles (CRedIT taxonomy, if the manuscript is co-authored), acknowledgments (optional), and references.

The maximum length of these manuscripts will be six thousand (6,000) words, excluding references.

Resident page. The journal publishes original articles, reviews, or clinical cases written by residents. The structure of such manuscripts must be in accordance with its textual typology (original, review, case).

Languages. The journal will receive manuscripts originally written in Spanish

and English, and, if approved, they will be published in the appropriate language. In the case of manuscript metadata (title, abstract, and keywords), they will be presented in both languages. The author must provide the metadata in both languages with the initial submission of the manuscript.

Manuscript Structure

The structure of the manuscripts depends on the type to which it corresponds. However, there are some common aspects to consider when preparing all manuscripts:

Cover. Manuscripts must have a cover containing title, author information, structured abstract, keywords, as follows:

- a) **Title.** The title should be concise and adequately and accurately reflect the subject of the manuscript.
- b) **Author information.** Authors must use their reference name (the name they usually use in their publications) and register their institutional affiliation, city, country, and email. It is also mandatory to provide an ORCID; in its absence, each author must register and include their current affiliation (Employment), degrees (Education and qualifications), and latest publications (Works). All ORCIDs must contain this minimal information. For ORCID registration, go to:

<https://orcid.org/register>

In the case of authors affiliated with Colombian institutions, we

suggest that they process their CV registration with the Ministry of Science's CvLAC:

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

Authors who already have a CvLAC registration should check that it is updated with their current affiliation.

The manuscript must designate the corresponding author, liaising with the other authors and the journal throughout the publication process.

- c) **Structured abstract.** Abstracts should be itemized to reflect the structure of the manuscripts, according to type, and not exceed 250 words. For example, abstracts of research articles should have an introduction, materials and methods, results, discussion, and conclusions.
- d) **Keywords.** All manuscripts, including clinical cases, must have 6 to 12 keywords. They should be selected using the following health science descriptor tool (DeCS/MeSH):

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

Text body. Manuscripts must follow the structure suggested for the relevant textual typology (e.g., original research articles, systematic reviews, and clinical cases).

The manuscript's figures and tables must always be cross-referenced in the body, have a caption or title, as appropriate, and specify their source.

Citation style. The journal follows the Vancouver citation style. Please refer to the instructions in the following Vancouver style manual, Chapter 5, pages 79-98:

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

For manuscripts submitted in English, please review the citation cases and structure at:

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

Additionally, authors should verify which of the references used have a DOI (digital object identifier) and include the link in each case. Submit the reference list of the manuscript on the following site to identify their DOIs:

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

Submission

Any author interested in submitting a manuscript to *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* must consider these four aspects:

1. **Editorial policy.** Authors must read, before submitting a manuscript to the journal, its editorial policy. It is crucial to identify the main theme lines of interest for the journal, the manuscript types accepted (their structure and conditions), the ethical considerations to be taken into account, and the dynamics of the review process.

2. **Submission letter.** Authors must send a submission letter presenting the manuscript and stating that it is original and has not been simultaneously submitted to another journal.

3. **Conflict-of-interest statement and ethics committee endorsement.** The authors of the manuscript must fill out a conflict-of-interest statement form. If the research from which the manuscript derives was submitted for endorsement to the funding institution's ethics committee, it must also be attached as a supporting document for application.

4. **Citation style.** Manuscripts may be submitted to the journal without strictly following the journal's citation style or with minor formatting issues. However, if the manuscript is approved by peer review, authors will have to make the necessary citation style adjustments.

5. **Submission.** Manuscripts must be sent through the journal's platform at:

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

Manuscripts not submitted through the platform will not be processed. However, if you experience any inconvenience with the submission, please write to revista@endocrino.org.co



Boehringer
Ingelheim

Jardiance®
(empagliflozina)



Jardiance Duo®
(empagliflozina / metformina HCl)



Trayenta®

(linagliptina) 5 mg comprimidos

Trayenta® Duo

(linagliptina/metformina HCL)



Glyxambi®
(empagliflozina/
linagliptina)



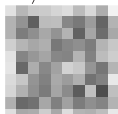
Trayenta Duo®

Trayenta®

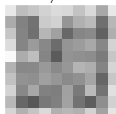
Jardiance Duo®

Jardiance®

Glyxambi®



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEO EL CÓDIGO QR

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

LA INSULINA GLARGINA CONTINUA EVOLUCIONANDO

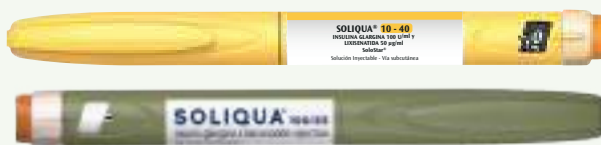
SOLIQUA®
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



PARA PACIENTES NO CONTROLADOS CON INSULINA BASAL

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

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



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEAANDO EL CÓDIGO QR

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

Toujeo®
insulina glargina 300U/mL

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



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEAANDO EL CÓDIGO QR



SANOFI

REFERENCIAS:

1. Aroda VR, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016;39(11):1972-1980. 2. Rosenstock J, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care Aug 2016; dc160917; DOI: 10.2337/dc16-0917. 3. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais G, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28. 4. Pfeffer MA, M.O., Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N. 5. Información para Prescribir de Toujeo® (En Colombia: Acta No. 05 de 2020, segunda parte Numeral 3.4.2.3, de la comisión revisora de medicamentos del INVIMA). 6. Danne T, et al. Diabetes Care. 2020;43:1512-1519. Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa. Sanofi sólo recomienda sus productos para las indicaciones aprobadas para el producto por la Autoridad Regulatoria e incluida en la información de prescripción. Para mayor información comunicarse con el departamento médico de: En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. Tel: 621 4400 - Fax: 744 4237. MAT-CO-2102247 - 06/21.