

# REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 8, número 3, 2021

## En esta edición

**La osteoporosis: un problema de salud pública**

**Precisión clínica y numérica de los dispositivos de medición de glucosa capilar disponibles en el plan básico de salud para Colombia**

**Efecto de liraglutide sobre los niveles de andrógenos séricos y la función sexual en mujeres con obesidad**

**Hospitalización y mortalidad según adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2**

**La osteoporosis, una enfermedad crónica asociada al envejecimiento: prioridad de salud pública**

**Manejo postyodo y postcirugía de enfermedad tiroidea benigna**

**Papel del romosozumab en la práctica clínica a la luz de la evidencia**

**Embarazo exitoso con inducción de ovulación posterior a 15 años de hipopituitarismo postquirúrgico**

**Evidencia de hiperplasia multinodular de paratiroides en un paciente con enfermedad renal crónica**

**Tiroiditis por infección por COVID-19**

**La diabetes *mellitus*, Banting y el descubrimiento de la insulina: un paradigma de serendipia bibliográfica**



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

**Saxenda**<sup>®</sup>  
Liraglutida 3.0mg

## Saxenda Liraglutida 3.0 mg

es el GLP-1 aprobado en Colombia para el manejo de obesidad con **pérdidas de peso promedio reportadas de 11.2% a 56 semanas de uso**<sup>\*1</sup>.

**\*Promedio de cambio de peso** en respondedores tempranos definidos como individuos que alcanzaron el **4%** o más desde el inicio de la terapia hasta la semana **16**.



Información para prescribir  
escaneando este código QR<sup>2</sup>



Referencias:

1. Fujjoka K, O'Neil PM, Davies M, et al. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. Obesity (Silver Spring). 2016;24(11):2278-2288. doi:10.1002/oby.21629
2. Saxenda® Información para prescribir aprobada en Colombia

Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S, Calle 125 No. 19-24, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: +57-1-314 9999. Correo electrónico: [INFOMEDICACOL@novonordisk.com](mailto:INFOMEDICACOL@novonordisk.com)

Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S Derechos reservados 2021 **CO215X00242**



## Tabla de contenidos

### Editorial

- La osteoporosis: un problema de salud pública **254**  
Enrique Ardila

### Artículos originales

- Precisión clínica y numérica de los dispositivos de medición de glucosa capilar disponibles en el plan básico de salud para Colombia  
Ana María Gómez Medina, Ruby Isabel Jojoa Jojoa, Diana Cristina Henao, Darío Alfredo Parra, Óscar Mauricio Muñoz Velandía, Claudia Patricia Rubio, Mariana Piñeros **256**

- Efecto de liraglutide sobre los niveles de andrógenos séricos y la función sexual en mujeres con obesidad  
Franklin José Espitia de La Hoz **268**

- Hospitalización y mortalidad según adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2  
Guillermo Edison Guzmán Gómez, María Bernarda Iriarte Durán, Daniel Ortiz, Erick Plaza, Sergio Ortega, Natalia Pardo, Allison Tavares, Veline Martínez **282**

### Artículos de revisión

- La osteoporosis, una enfermedad crónica asociada al envejecimiento: prioridad de salud pública  
Javier Cabrera-Guerra, Monique Chalem, Miguel Ángel González, Ángela María Montoya Jaramillo y Amanda Páez **294**

- Manejo postyodo y postcirugía de enfermedad tiroidea benigna  
María Gimena Mejía, Luz Amaya Veronesi, Rubén Fuentes **306**

- Papel del romosozumab en la práctica clínica a la luz de la evidencia  
Alejandro Román-González, Carlos Alfonso Builes-Barrera, Francisco Fidencio Cons Molina **318**

### Casos clínicos

- Embarazo exitoso con inducción de ovulación posterior a 15 años de hipopituitarismo postquirúrgico  
María Angélica Duran-Morales, Mariana García-Arango, Oscar Alejandro Ramírez-Ramírez, Edwin Jesus Ariza-Parra, Adriana Arango-Martínez, Jorge Alberto García-Ortega **332**

- Evidencia de hiperplasia multinodular de paratiroides en un paciente con enfermedad renal crónica  
Cesar Augusto Restrepo, Guillermo López Guarnizo, Carlos Guido Musso **342**

### Página del residente

- Tiroiditis por infección por COVID-19  
Jaime Andrés Escobar Sáenz, Claudia Milena Gómez **352**

### Historia de la Endocrinología

- La diabetes mellitus, Banting y el descubrimiento de la insulina: un paradigma de serendipia bibliográfica  
Orlando Mejía Rivera **357**

- Política editorial **369**

## Créditos

### Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

### Editores científicos asociados

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

### Comité editorial y científico

Ernesto Bernal-Mizrachi, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)  
Jorge Eduardo Caminos Pinzón, MSc. PhD. (Bogotá, Colombia)  
Marco Danon, MD. (Miami, Estados Unidos)  
Gustavo Duque Naranjo, MD. PhD. FRACP. (Sydney, Australia)  
Camilo Jiménez Vásquez, MD. (Houston, Estados Unidos)  
Guido Lastra González, MD. (Columbia, Estados Unidos)  
Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)  
Carlos Olimpo 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., PhD. (Buenos Aires, Argentina)

### Junta Directiva 2021-2023

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

**Presidente:** Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)  
**Vicepresidente:** Katherine Restrepo Erazo, MD. (Cali, Colombia)  
**Secretario:** José Luis Torres Grajales, MD. (Medellín, Colombia)  
**Fiscal Médico:** Alejandro Pinzón Tovar, MD. (Neiva, Colombia)  
**Presidente Capítulo Bolívar Grande:** Alejandro Castellanos Pinedo, MD. (Montería, Colombia)  
**Presidente Capítulo Caribe:** Carlos Cure Cure, MD. (Barranquilla, Colombia)  
**Presidente Capítulo Central:** Luis Felipe Fierro Maya, MD. (Bogotá, Colombia)  
**Presidente Capítulo Eje Cafetero:** Alejandro Marín Sánchez, MD. (Pereira, Colombia)  
**Presidente Capítulo Noroccidente:** Claudia Monsalve Arango, MD. (Medellín, Colombia)  
**Presidente Capítulo Nororiental:** Harold García Touchie, MD. (Cúcuta, Colombia)  
**Presidente Capítulo Suroccidente:** Mónica Yanneth Barraza Gerardino, MD. (Cali, Colombia)

### Coordinación Editorial

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

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

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

### Corrección, diseño, diagramación y artes finales

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

## Editorial

### La osteoporosis: un problema de salud pública

La historia de la osteoporosis en Colombia se remonta a los años 80 del siglo pasado, cuando el autor de esta nota editorial regresó de la clínica Mayo de Rochester, Minnesota, después de realizar un *postdoctoral fellow* en metabolismo óseo y se conformó el primer grupo de estudio de esta patología en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Allí se reunían en seminarios y grupos de estudio los médicos docentes y los residentes de dicho centro asistencial universitario, además de otros médicos del Instituto Materno Infantil, del Instituto Nacional de Cancerología, de la Fundación Santafé de Bogotá y del Instituto Nacional de Salud; también se creó, en aquella época, una consulta especializada en trastornos del metabolismo del calcio y del fósforo, que la auxiliar de enfermería que administraba dicha consulta la llamaba, de forma graciosa, “la consulta del hueso poroso”.

En ese momento en Colombia y en muchos países del mundo no existían métodos diagnósticos para evaluar dicha patología; simplemente se usaban imágenes de rayos X que tenían poca sensibilidad y especificidad, y no existían en el país medicamentos para su tratamiento. Incluso no había presentaciones farmacéuticas de calcio para uso humano y a los pacientes tocaba formularles calcio para uso veterinario y pedirles que partieran la tableta para que así la pudieran ingerir.

Más tarde se creó la Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral (Acomm), por iniciativa de este grupo, con ayuda de la industria farmacéutica y por sugerencia académica del profesor Aurelio Rapado, médico internista y profesor de la Universidad Autónoma de Madrid. Esto sucedió durante el Congreso Mundial de

Osteoporosis, el cual tuvo lugar en la ciudad de Hong Kong y que ha persistido hasta nuestros días. Actualmente, este grupo ha modificado su nombre por el de Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, y está integrado por un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud interesados en dicha patología: médicos endocrinólogos, reumatólogos, ginecólogos, geriatras, ortopedistas, nutricionistas, enfermeras, fisioterapeutas y muchos más.

Esta asociación ha realizado cursos tanto para estos profesionales de la salud como para médicos residentes de todo el país, además de talleres para pacientes. También se creó la *Revista Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral*, que desafortunadamente desapareció debido a problemas económicos, y se realizó el Primer Consenso Colombiano de Diagnóstico y Manejo de la Osteoporosis. En ese contexto surgieron diferentes programas de educación, tanto para profesionales de la salud como para pacientes, y en el 2018 se realizó el II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica (1).

Con el aumento de la expectativa de vida, esta patología se ha vuelto cada vez más importante y, por supuesto, Colombia no está aislada de este cambio epidemiológico. Entre la prioridad que se da a las enfermedades crónicas está la osteoporosis, junto con la hipertensión arterial, la artritis-artrosis, la diabetes y la enfermedad isquémica, con una alta prevalencia, la cual desafortunadamente continúa siendo subdiagnosticada y no tratada. Todo esto conlleva unos altos costos para el sistema de salud, ocasionando fracturas y disminución de la calidad de vida de los colombianos. Se estima

que menos del 20% de los afectados reciben un tratamiento adecuado, después de la fractura para la osteoporosis como enfermedad de base (2).

En el artículo publicado en este número de la revista por Cabrera–Guerra, Chalem, González, Montoya y Páez (3), enfatiza en varios puntos a tener en cuenta como son:

1. La osteoporosis deberá ser enmarcada como una prioridad de salud pública.
2. Es necesario fortalecer los sistemas de información epidemiológica de la osteoporosis.
3. Se debe mejorar el diagnóstico por medio de la adopción del FRAX y de tecnologías como la densitometría ósea en los modelos de evaluación del riesgo.
4. Se sugiere promover la equidad en salud y garantizar el acceso efectivo a medios de diagnóstico y tratamiento para la osteoporosis en todas las redes de atención.
5. Se debe fortalecer la autogestión y el entendimiento de esta enfermedad por los pacientes.
6. Hay que fortalecer el recurso humano mediante el conocimiento de esta enfermedad para mejorar una óptima prestación de los servicios.

Si este último punto se llevara a cabo en forma integral y se capacitaran a los médicos generales en su conocimiento y en su toma de decisiones a nivel de todo el país, la situación sería menos grave, pues son ellos los que en primera instancia reciben estos pacientes en sus consultas, con el apoyo del trabajo interdisciplinario de otros profesionales de

la salud. Pero hay que tener cuenta, siempre, que la osteoporosis es una enfermedad metabólica y, como tal, somos los endocrinólogos los llamados, en primera instancia, a realizar su prevención, diagnóstico y tratamiento.

**Enrique Ardila** 

Editor jefe









*Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*

## Referencias

- [1] Medina A, Rosero O, Rueda PN, Sánchez F, Chalem M, González MA, *et al.* II Consenso Colombiano para el manejo de la osteoporosis postmenopáusicas. *Rev Col Reumatol.* 2018;25(3):184–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.006>
- [2] Aziziyeh R, Amin M, Habib M, García-Perlaza J, McTovich RK, Ludke A, *et al.* The burden of osteoporosis in four latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *Arch Osteoporosis.* 2019;14:69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0622-1>
- [3] Cabrera–Guerra J, Chalem M, González MA, Montoya AM, Páez A. La osteoporosis una enfermedad crónica asociada al envejecimiento: prioridad de salud pública. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2022;8(3):e695. DOI: <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.695>

Artículo original

## Precisión clínica y numérica de los dispositivos de medición de glucosa capilar disponibles en el plan básico de salud para Colombia

Ana María Gómez Medina <sup>1,3</sup>, Ruby Isabel Jojoa <sup>1</sup>, Diana Cristina Henao <sup>1,3</sup>,  
Darío Alfredo Parra <sup>1</sup>, Óscar Mauricio Muñoz <sup>2,3</sup>, Claudia Patricia Rubio <sup>1</sup>,  
Mariana Piñeros <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Gómez Medina AM, Jojoa RI, Henao DC, Parra DA, Muñoz OM, Rubio CP, Piñeros M. Precisión clínica y numérica de los dispositivos de medición de glucosa capilar disponibles en el plan básico de salud para Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e625. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.625>

Recibido: 12/Mayo/2021

Aceptado: 14/Octubre/2021

Publicado: 15/Dic/2021

### Resumen


**Introducción.** La glucometría tiene un rol crítico en el tratamiento del paciente tratado con insulina. Factores técnicos y medioambientales afectan significativamente la precisión de los glucómetros. El objetivo es establecer la precisión clínica y numérica de los glucómetros usados en Colombia, comparado con glucemia central.

**Métodos.** Estudio de pruebas diagnósticas. Se evaluaron glucómetros del plan básico de salud (GluNeo, GlucoQuick, Optium Neo, Select Plus y Gluco Quick Diamond Voice). Se incluyeron adultos tratados con bomba de infusión de insulina integrada a sistema de monitoreo continuo. Se clasificaron las muestras en  $\geq 100$  mg/dL y  $< 100$  mg/dL. Para glucosa  $< 100$  mg/dL se administró un bolo de insulina utilizando la función de bolus wizard. Se evaluó la precisión numérica utilizando la media absoluta de la diferencia relativa (MARD) y la precisión clínica, según la proporción las mediciones en las zonas A+B de la gradilla de Clarke y la gradilla de Parkes (*Consensus*). Dada la relevancia en la práctica clínica de conocer la precisión de los dispositivos en valores de hipoglucemia ( $\leq 70$  mg/dL), se realizó un análisis exploratorio de las mediciones obtenidas en este rango.

**Resultados.** Se analizaron 520 mediciones. Todos los dispositivos cumplieron requisitos de precisión para glucosa  $\geq 100$  mg/dL. Optium Neo y Gluco Quick Diamond Voice alcanzaron estándares de cumplimiento al combinar todos los niveles de medición de 12.1% y 13.9%, respectivamente. La precisión clínica para estos dos dispositivos fue de 98% y  $>95$ % según gradilla Parkes (*Consensus*) y Clarke, respectivamente. Se evidenció mayor variabilidad de los resultados en el rango  $\leq 70$  mg/dL.

**Conclusiones.** La precisión numérica fue adecuada para los dispositivos evaluados para valores de glucosa capilar  $\geq 100$  mg/dL y disminuye con valores  $< 100$  mg/dL. Gluco Quick Diamond Voice y Optium Neo tuvieron adecuada precisión clínica y numérica global.

**Palabras clave:** glucómetro, glucosa capilar, glucosa sérica, precisión clínica, precisión numérica, diabetes mellitus.

 **Correspondencia:** Ana María Gómez Medina, Cra. 7 # 45 - 62, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: [agomez@husi.org.co](mailto:agomez@husi.org.co)

# Clinical and numerical precision of capillary glucose measurement devices available in the basic health plan for Colombia

## Abstract

**Introduction.** Self-Monitoring blood glucose (SMBG) has a critical role in the management of patients treated with insulin. Technical and environmental factors significantly affect the accuracy of glucometers. The objective is to establish the clinical and numerical precision of the glucometers used in Colombia, compared to central blood glucose.

**Methods.** Study of diagnostic tests, glucometers of the basic health plan (GluNeo, GlucoQuick, Optium Neo, Select Plus and Gluco Quick Diamond Voice) were evaluated. Adults treated with an insulin infusion pump integrated with a continuous monitoring system were included. The samples were classified as:  $\geq 100$  mg/dL and  $< 100$  mg/dL. For glucose  $< 100$  mg/dL a bolus of insulin was delivered using the bolus wizard feature. The numerical precision was evaluated using the mean absolute relative difference (MARD) and the clinical precision according to the proportion measurements in the zones A + B of Clarke and Parkes (Consensus) error grids. Given the relevance in clinical practice of knowing the precision of the devices in hypoglycemic values ( $\leq 70$  mg/dL), an exploratory analysis of the measurements obtained in this range was performed.

**Results.** 520 measurements were analyzed. All devices met precision requirements for glucose  $\geq 100$  mg/dL. Optium Neo and Gluco Quick Diamond Voice, achieved compliance standards by combining all measurement levels of 12.1 % and 13.9 %, respectively. The clinical precision for these two devices was 98 % and  $> 95$  % according to the Parkes (Consensus) and Clarke error grids, respectively. In an exploratory analysis greater variability of the results were evidenced in the range  $\leq 70$  mg/dL.

**Conclusions.** The numerical precision was adequate for the devices evaluated for capillary glucose values  $\geq 100$  mg/dL and decreases with values  $< 100$  mg/dL. Gluco Quick Diamond Voice and Optium Neo had adequate global numerical and clinical precision.

**Keywords:** Blood glucose monitor, blood glucose accuracy, Blood glucose self-monitoring, Diabetes.

## Destacados

- El automonitoreo con glucometría capilar (GC) con dispositivos precisos es esencial para el ajuste de la insulina.
- Este es el primer estudio en Colombia que evalúa la precisión clínica y numérica de los dispositivos de medición de GC más usados en el país.
- La precisión se disminuye ante valores de glucosa capilar menores de 100 mg/dL.
- La precisión clínica y cumplimiento de criterios ISO 2013 fue variable, sin embargo, la precisión global fue aceptable para los glucómetros evaluados.

## Introducción

El automonitoreo de la glucosa mediante glucometría capilar es un componente esencial del control y el seguimiento de la diabetes en pacientes manejados con esquemas de insulina para alcanzar adecuado control metabólico con el menor riesgo de hipoglucemia [1]. Múltiples estudios realizados en diversos centros en el mundo han evaluado la precisión de los glucómetros en diferentes situaciones de estabilidad o inestabilidad glucémica. Estos estudios comparan los resultados de las glucometrías capilares, con algún estándar de referencia, generalmente glucemia plasmática, evaluando si los resultados de las pruebas son similares y si cumplen con las normas

de calidad de la Organización Internacional para la Estandarización (ISO, por sus siglas en inglés *International Organization for Standardization*) vigentes al momento del estudio [2-8]. Los resultados han demostrado que la exactitud de los dispositivos cambia de forma significativa, y que un alto porcentaje de ellos no cumplen con los estándares exigidos [3,7].

Actualmente, en Colombia no está disponible un dispositivo para medición de glucometría capilar que haya sido ampliamente recomendado en los estudios clínicos de pacientes con insulinoterapia, y solo algunos de los glucómetros utilizados en el medio han sido comparados contra glucemia central (patrón de oro). Si dichos dispositivos resultan imprecisos,

las intervenciones terapéuticas que se basan en sus resultados podrían ser inadecuadas.

El objetivo del presente estudio es evaluar la precisión clínica y numérica de cinco glucómetros ampliamente usados en Colombia, comparando sus resultados con la glicemia plasmática, describiendo la media absoluta de la diferencia relativa (MARD, por sus siglas en inglés de *Mean Absolute Relative Difference*) [9], la precisión clínica por medio de la gradilla de error de Clarke [10] y Parkes (*Consensus*) [11], y el cumplimiento de los estándares de precisión numérica norma ISO vigentes [12], en rangos de hipoglicemia como en normo e hiperglicemia.

## Métodos

### Tipo de estudio y población

Se realizó el estudio de pruebas diagnósticas. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de diabetes mellitus en terapia con bomba de infusión continua de insulina integrada a sistema de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real, con función de suspensión automática ante valores de hipoglicemia en seguimiento en la unidad de endocrinología del Hospital Universitario San Ignacio, entre marzo y diciembre de 2019. Se excluyeron las pacientes en embarazo, crisis hiperglucémicas, infección del sitio de infusión, enfermedad coronaria activa (angina inestable o síndrome coronario agudo) en los últimos tres meses, antecedente de arritmias cardíaca, epilepsia, falla autonómica o enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5. No se realizaron intervenciones adicionales a la terapia que el paciente recibía dentro de su atención médica usual. Al ingreso al estudio se solicitó consentimiento informado a todos los participantes. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

### Procedimientos

Los sujetos fueron valorados en ayunas y posteriormente se les daba un refrigerio. Se tomaron muestras, buscando obtener mediciones en diferentes rangos:  $\geq 100$  mg/dL y  $< 100$  mg/dL, con base en la medición de glucosa capilar

de acuerdo con la norma ISO 15197:2013. Se evaluaron cinco glucómetros (GluNeo [OSANG Healthcare, Corea del Sur], Select Plus [LifeScan Inc., Milpitas, CA], GlucoQuick [TaiDoc Technology Corp, Taiwan], Optium Neo [Abbott Diabetes Care Inc., Alameda, CA] y Gluco Quick Diamond Voice [TaiDoc Technology Corp, Taiwan]). En todos los dispositivos utilizados se realizó la calibración de acuerdo con la recomendación de los fabricantes. De una misma punción con lanceta se obtenía la muestra a procesar por los cinco glucómetros y de forma concurrente se recolectó sangre venosa para medición de glucemia central. La extracción de sangre venosa se realizó mediante punción de vena basílica. Las muestras se recogieron en tubos secos, fueron centrifugadas inmediatamente, y un minuto después centrifugación, en la fracción de plasma se analizó el nivel de glucosa por colorimetría. Para lograr que los pacientes llegaran a valores de glucemia menores a 100 mg/dL se administraron bolos de insulina rápida utilizando la función de *bolus wizard*, bajo vigilancia estrecha por medio de monitoreo continuo de glucosa y equipo médico. En caso de presentarse hipoglicemia sintomática posterior a la toma de las muestras, se realizó corrección con carga de 15 g de glucosa por vía oral hasta lograr valores de glucosa capilar mayores de 70 mg/dL y ausencia de síntomas clínicos compatibles con hipoglicemia.

### Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para presentar las características en la población. Para las variables continuas se reporta media y desviación estándar si los datos se distribuían normalmente; o mediana y rango intercuartílico si no se cumplía dicho supuesto. Las variables categóricas se presentan como números absolutos y porcentajes.

Se calculó la MARD, que corresponde a la media de las diferencias aritméticas del valor de glucosa capilar y glucosa sérica, para los niveles de glucosa  $\geq 100$  mg/dL y  $< 100$  mg/dL. Se consideró la MARD adecuado si el valor es inferior a 15 % [10]. La determinación de la precisión clínica se realizó por medio de la gradilla de error de Clarke y Parkes (*Consensus*) [13,14]. Dada la relevancia en la práctica clínica de conocer la precisión de los

dispositivos en valores de hipoglucemia (<70 mg/dL), el cual, no está incluido dentro de los criterios ISO, se realizó un análisis exploratorio de las mediciones obtenidas en este rango.

La medición reportada por cada uno de los dispositivos de glucosa capilar se contrastó con los valores de glicemia central, graficándolos en zona A, B, C, D y E de la gradilla. Los valores se clasificaron según las regiones de la gráfica así: A: valores de glucosa capilar dentro del 20% del rango de glucosa sérica; B: valores de glucosa capilar fuera del 20% del rango de glucosa sérica, pero que no conllevan a tratamiento inapropiado; C: valores de glucosa capilar que llevan a tratamiento innecesario; D: valores de glucosa capilar que indican una falla potencialmente peligrosa para detectar hipoglucemia o hiperglucemia; E: valores de glucosa capilar que llevarían a tratamiento médico incorrecto. Para establecer una adecuada precisión clínica, las mediciones deben estar en las zonas A+B, requiriendo un mínimo del 95% para la gradilla de Clarke y al menos un 99% para la gradilla de Parkes (*Consensus*).

Para el análisis de precisión numérica se compararon la glicemia central y las mediciones de glucometría capilar tomadas de forma simultánea, siguiendo las indicaciones de precisión de las normas de calidad ISO 15197:2013 [9]. Se consideró cumplimiento si el 95% de las lecturas del glucómetro tenían una variación  $\pm 15$  mg/dL con respecto a glucosa central, cuando el valor de glucemia era menor de <100 mg/dL, o si el 95% de las lecturas presentaban una variación  $\pm 15$ %, cuando la glucemia central era  $\geq 100$  mg/dL.

## Resultados

Fueron incluidos en el análisis 61 pacientes. El 59.1% eran mujeres, la mediana de edad era de 47 años, con rango de edad entre 18 y 79 años. En promedio la HbA1c fue de 8.04%  $\pm 1.44$  y el 91.8% eran diabéticos tipo 1. El glucómetro usado más frecuentemente fue el Select Plus (42.6%), seguido de GlucoQuick (24.6%). Las características demográficas se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes (n= 61)

Características	
Edad en años, mediana (RIC)	47 (18-79)
Género femenino, n (%)	36 (59.1)
Tipo de diabetes, n (%)	
Tipo 1	46 (75.4)
Tipo 2	10 (16.4)
Tipo LADA	5 (8.2)
Tiempo desde diagnóstico en años, media (DE)	22.4 (11.5)
Hb1Ac % Media (DE)	8.04 (1.44)
IMC kg/mt <sup>2</sup> Media (DE)	25.6 (4.2)
Complicaciones Macro n (%)	
Enfermedad coronaria	3 (3.23)

Enfermedad cerebrovascular	1 (1.08)
Enfermedad arterial periférica	2 (2.15)
Complicaciones Micro n (%)	
Retinopatía diabética	12 (8.5)
Nefropatía diabética	13 (9.22)
Neuropatía diabética	7 (4.96)
Pie diabético	1 (0.71)
Gastroparesia	4 (2.84)
Glucómetro ambulatorio n (%)	
Select Plus	26 (42.6)
GlucoQuick	15 (24.6)
GlucoQuick Diamond Voice	6 (9.8)
GluNeo	5 (8.2)
Optium Neo	8 (13.1)
Tiempo de uso meses del glucómetro, Mediana (RIC)	24 (1 -180)

**RIC:** rango intercuartílico; **DE:** desviación estándar;

**LADA:** Latent autoimmune diabetes of adults; **IMC:** índice de masa corporal.

**Fuente:** base de datos del estudio.

### Precisión numérica

Se analizaron en total 520 glucometrías, 90 en rango  $\geq 100$  mg/dL y 430 en rango  $< 100$  mg/dL (157 de ellas  $\leq 70$  mg/dL). La MARD fue menor a 15 % para lecturas de glucosa  $\geq 100$  mg/dL para todos los glucómetros, tuvo valores entre 8.9 % y 24.9 % para las glucometrías  $> 70$  y  $\leq 100$  mg/

dl, y fue mayor a 15 % en el rango de glucosa  $\leq 70$  mg/dL para todos los glucómetros. Sin embargo, solo el 18.9 % de las mediciones realizadas se encontraban en este rango. Para cada uno de los cinco dispositivos de medición de glucosa capilar estudiados en los diferentes rangos de glucosa, el valor de la MARD se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2.** MARD (%) de los cinco glucómetros disponibles en el plan básico salud de Colombia

*MARD %	GluNeo	GlucoQuick	Select plus	Diamond	Optium Neo
Total	26.9	19.8	22.1	13.9	12.1
≥100 mg/dl	12.2	8.6	11.3	13.4	8.9
>70 mg/dl y <100 mg/dl	24.9	16.8	24.7	8.9	10.6
≤70 mg/dl	46.4	36.2	36.5	18.3	17.2

\*MARD: por sus siglas en inglés de *Mean Absolute Relative Difference*.

Fuente: base de datos del estudio].

Todos los glucómetros estudiados cumplieron con los requisitos solicitados al realizar mediciones de glucosa capilar mayores de 100 mg/dL. El porcentaje de mediciones que cumplieron con

los estándares de calidad ISO 15197:2013 se reporta en la Tabla 3. Las mediciones en rango <70 mg/dL tuvieron en general una menor tasa de cumplimiento (<45 %).

**Tabla 3.** Porcentaje de mediciones que cumplieron con los estándares de calidad ISO 15197:2013

Glucómetro	Total (%)	≥100 mg/dL (%)	<100 mg/dL (%)	>70 - <100 mg/dL (%)	≤70 mg/dl (%)
Diamond	73.33	58.21	83.67	83.37	44.44
GluNeo	47.27	65.67	34.69	44.18	15.15
GlucoQuick	67.07	86.57	53.61	65.11	24.49
Select plus	57.57	76.12	44.90	51.16	22.22
Optium Neo	78.79	73.13	82.65	83.72	45.45

Fuente: base de datos del estudio.

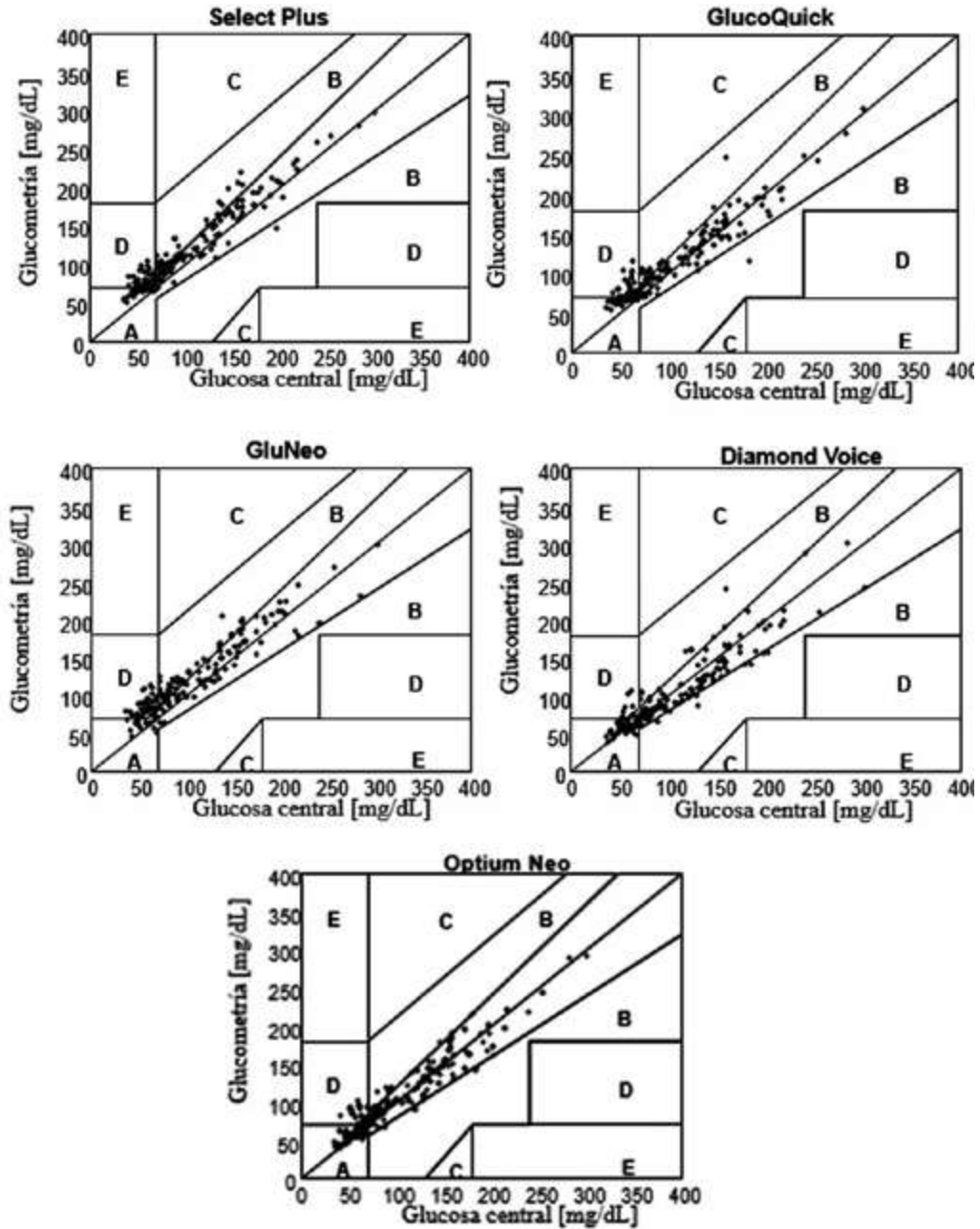
### Precisión clínica

El comportamiento comparativo de la glucometría capilar y la glucosa central de acuerdo con la gradilla de error de Clarke se ilustra en la

figura 1. La precisión clínica al evaluar el porcentaje combinado de la zona A y B de la gradilla de error de Clarke (clínicamente aceptables) fue variable entre 95.8 % a 78.2 % para los cinco dispositivos. Ninguno de los glucómetros presentó mediciones

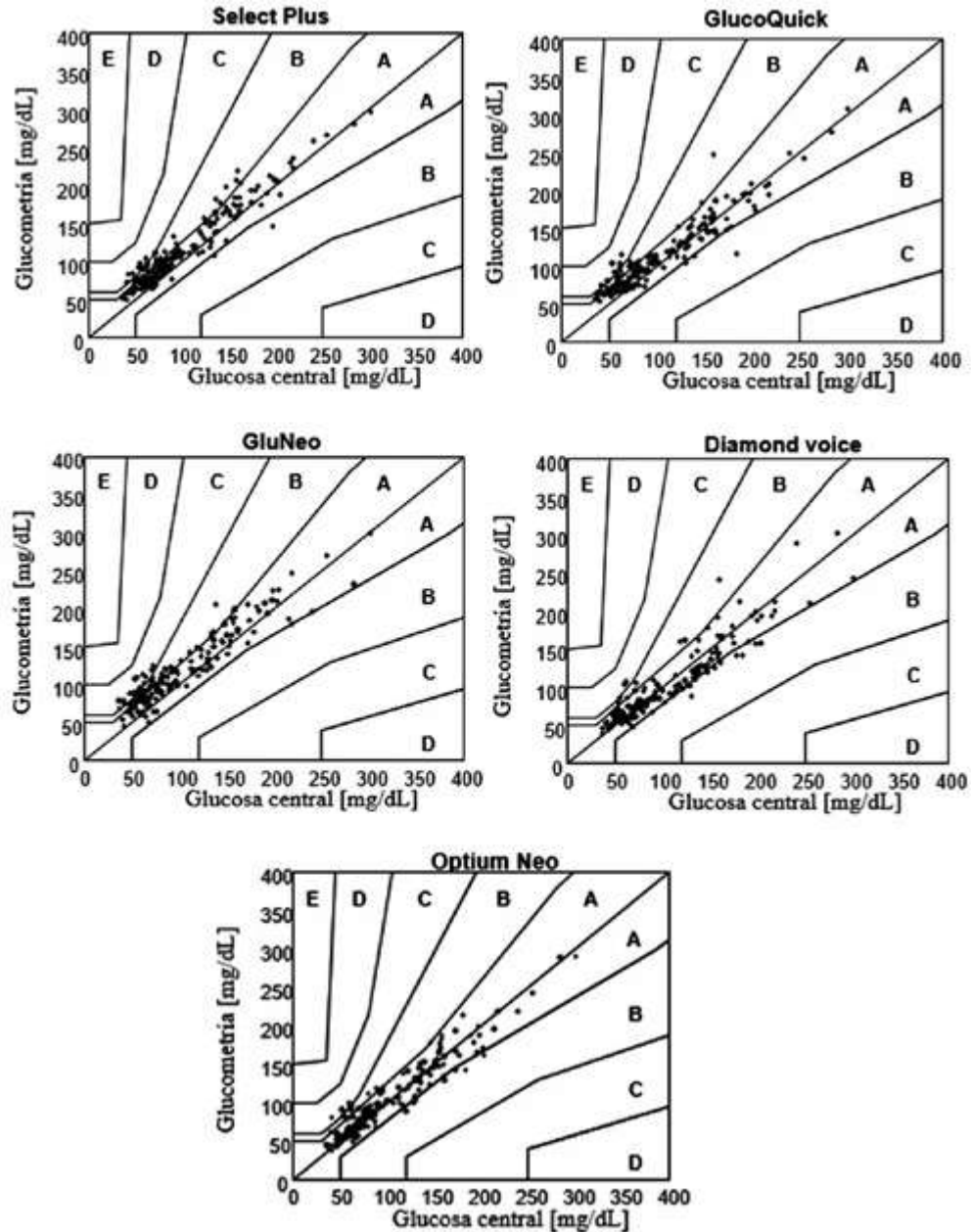
con localización en zona E. La figura 2 muestra el comportamiento comparativo de la glucometría capilar y la glucosa central de acuerdo con la gradilla de error de Parkes. Al combinar el

porcentaje de mediciones en las zonas A y B de la gradilla de Parkes (*Consensus*) se encontró que la precisión clínica fue mayor del 95 % para todos los dispositivos estudiados.



**Figura 1.** Comportamiento comparativo glucémico capilar y glucosa central por gradilla de error de Clarke (GEC). El porcentaje combinado de las zonas A y B (clínicamente aceptables) fue 95.8 % con el glucómetro Diamond Voice, 95 % con Optium Neo, 85.4 % con GlucoQuick vital, 82.4 % con Select Plus y 78.2 % con GluNeo.

**Fuente:** base de datos del estudio.



**Figura 2.** Comportamiento comparativo glucémico capilar y glucosa central por gradilla de error de Parkes (Consensus – CoEG). Al evaluar la precisión clínica del porcentaje combinado de las zonas A y B se encuentra una precisión de 90.3 % con GluNeo, 95.1 % con GlucoQuick Vital, 95.8 % con Select Plus, 98.1 % con Optium Neo y 98.8 % con Diamond Voice.

**Fuente:** base de datos del estudio.

## Seguridad

Durante el estudio, ningún paciente presentó hipoglucemia severa, de las 157 glucometrías menores de 70 mg/dL se evidenciaron 32

mediciones (14.6 %) en rango de hipoglucemia nivel II (<54 mg/dL), con síntomas mínimos, todos recuperados con carga de glucosa, sin eventos de seguridad clínica asociados.

## Discusión

La monitorización con glucometría capilar ha sido la principal opción para la evaluación del control glucémico del paciente diabético tratado con insulina [15]. Permite la vigilancia de los niveles de glucosa de forma ambulatoria y sencilla [8] y está disponible en el plan básico de salud. Sin embargo, para lograr un impacto clínico se requiere de dispositivos con precisión clínica y numérica adecuada que permitan realizar cambios en la terapia de forma segura. La precisión de estos dispositivos puede verse influenciada por múltiples factores que puede dar lugar a la introducción de variaciones e incluso lecturas inexactas [16]. Por lo cual se han generado normas como la ISO 15197: 2013, que especifica los requisitos para los sistemas de monitoreo que miden las concentraciones de glucosa en muestras de sangre capilar e incluso se ha sugerido una revisión de los datos clínicos como estrategia para la vigilancia postcomercialización [16].

Al evaluar la precisión numérica todos los dispositivos cumplen criterios de precisión numérica dada por la MARD para mediciones de glucosa  $\geq 100$  mg/dL. En el rango entre 70 mg/dL y 100 mg/dL los dispositivos Optium Neo y Gluco Quick Diamond Voice mostraron una MARD adecuada, siendo estos mismos los que alcanzaron estándares de cumplimiento aceptables al combinar todos los niveles de medición (12.1 % y 13.9 %, respectivamente). Al realizar el análisis diferencial de la MARD se evidencia mayor variabilidad de los resultados en el rango de mediciones  $\leq 70$  mg/dL, lo cual concuerda con hallazgos en estudios previos [17,18].

Dos factores se han reportado como causal de la diferencia encontrada en la MARD en el rango de hipoglucemia: en primer lugar, las muestras capilares y venosas difieren en gran medida en estos valores; en segundo lugar, la MARD es una medida relativa, lo que implica que una cierta diferencia absoluta en la precisión o las variables que afectan la precisión, tendrán un mayor impacto en este rango glucémico [19]. Adicionalmente, el bajo número de mediciones obtenidas en este estudio limita su análisis, por lo cual se necesitan estudios que evalúen mejor la precisión en rangos de hipoglucemia.

Similares hallazgos, con respecto a la precisión numérica de los dispositivos de glucometría capilar han sido publicados en literatura internacional [18,20]. Diversos factores se han propuesto para explicar estos hallazgos, tales como la calibración del equipo, variabilidad diaria en el error de medición de los dispositivos, temperatura ambiental, humedad, factores fisiológicos del paciente (hematocrito, valor de lípidos y oxigenación), además medicamentos como acetaminofén o ácido ascórbico [18]. Klonoff y Brunner [20,21] concluyeron que la diferencia en precisión de los dispositivos se relaciona con las interacciones entre variables fisiológicas y medioambientales de cada paciente, así como la técnica de toma de glucometría, calibración y tiras de glucometría utilizadas. El impacto de dichos factores en este estudio parece bajo, si se considera que las intervenciones se realizaron en un entorno similar para todos los pacientes y que previo al uso de cada dispositivo se realizó calibración, según las indicaciones de cada producto.

Existen varios estándares para la precisión de los monitores de glucosa en sangre, pero los dos más utilizados son los de la ISO 15197: 2013 y la Agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos del Gobierno de los Estados Unidos (FDA). En Europa, los monitores comercializados actualmente deben cumplir con las normas ISO vigentes y en los Estados Unidos; los monitores comercializados actualmente deben cumplir con el estándar bajo el cual fueron aprobados, que puede no ser el estándar actual. Adicionalmente, la norma ISO 15197:2013 fue la adoptada en 2016 por el Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación (Icontec) para evaluar la confiabilidad de las mediciones realizadas con glucómetros.

En este estudio al valorar la precisión clínica y cumplimiento de criterios ISO 2013 fue variable para todos los glucómetros, sin embargo, la precisión global fue aceptable. McKloud describió un hallazgo similar, sugiriendo que los niveles de oxígeno pueden tener un efecto de interferencia en los resultados de la medición de la glucometría capilar favoreciendo las diferencias en la medición de los niveles de glucosa en muestras de sangre capilar y venosa. Adicionalmente, documentaron variaciones de acuerdo con la técnica de análisis por lo cual recomiendan utilizar el analizador YSI (*Yellow*

*Spring Instruments*) 2300, el cual es ampliamente aceptado como método para mediciones de referencia y calibración de los dispositivos por la mayoría de los fabricantes [16], sin embargo, este equipo no se encuentra disponible en Colombia.

El presente es el primer estudio en Colombia que evalúa la precisión clínica y numérica de los dispositivos de medición de glucosa capilar más usados en el país en condiciones que reflejan datos de la vida real. Realizando la medición simultánea de glucosa capilar y central, medida con una técnica estandarizada para todos los pacientes y se utilizaron dos métodos para evaluar la precisión clínica. Adicionalmente, se realizó un análisis exploratorio del rendimiento de los dispositivos en rangos de hipoglucemia. Son limitaciones de este estudio el tamaño de la muestra en cuanto al número de mediciones para cada glucómetro de forma individual, especialmente en rango de hipoglucemia, se necesitarán por tanto nuevos estudios que evalúen un mayor número de mediciones en ese rango. Son limitaciones de este estudio el tamaño de la muestra, el bajo porcentaje de mediciones en rango de hipoglucemia y la ausencia de datos con respecto a niveles de oxígeno o hematocrito en la muestra de sangre venosa. Adicionalmente, factores medioambientales como la temperatura, la humedad y el uso de medicamentos no fue controlado, sin embargo, estas condiciones contemplan la vida real de los pacientes.

## Conclusión

La precisión numérica por la MARD para valores de glucometrías mayores o iguales de 100 mg/dL fue adecuada para los dispositivos evaluados, aunque esta precisión se disminuye ante valores de glucosa capilar menores de 100 mg/dL. Los dispositivos Gluco Quick Diamond Voice y Optium Neo tuvieron una adecuada precisión clínica y numérica, siendo las mediciones  $\leq 70$  mg/dL las que explican la menor proporción de cumplimiento para los demás glucómetros. Se necesitan estudios adicionales que evalúen mejor la precisión en rangos de hipoglicemia.

## Agradecimientos

Estudio financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE). Agradecemos a la Dra.

Cristina Estrada, médica internista, por su colaboración en el diseño y escritura del protocolo para realizar este estudio; también a Marisol Vergara, educadora en diabetes, por su ayuda en la recolección de las muestras.

## Conflictos de interés

A. M. Gómez reporta honorarios como conferencista para Sanofi, Novo Nordisk, Elli Lilly, Boehringer Ingelheim, Abbott y Medtronic; D. C. Henao reporta honorarios como conferencista para Sanofi, Novo Nordisk, Medtronic y Abbott. No se reportan otros potenciales conflictos de interés.

## Referencias

- [1] Solnica B., Naskalski J. W., Sieradzki J. Analytical performance of glucometers used for routine glucose self-monitoring of diabetic patients. *Clin Chim Acta*. 2003 May;331(1-2):29-35. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00079-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00079-2)
- [2] Casas Oñate M. L., Montoya Martínez D. ¿Son Fiables Los Medidores De Glucemia Capilar? *Aven Diabetol*. 2012;28(5):110-3. <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2012.09.003>
- [3] Tack C., Pohlmeier H., Behnke T., Schmid V., Grenningloh M., Forst T., *et al.* Accuracy evaluation of five blood glucose monitoring systems obtained from the pharmacy: A European multicenter study with 453 subjects. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(4):330-7. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0170>
- [4] Thomas L. E., Kane M. P., Bakst G., Busch R. S., Hamilton R. A., Abelseth J. M. A glucose meter accuracy and precision comparison: The freestyle flash versus the accu-check advantage, accu-check compact plus, ascensia contour, and the BD logic. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(2):102-10. <https://doi.org/10.1089/dia.2007.0244>
- [5] Kimberly M. M., Vesper H. W., Caudill S. P., Ethridge S. F., Archibold E., Porter K. H., *et al.* Variability among five over-the-counter blood glucose monitors. *Clin Chim*

- Acta*. 2006;364(1-2):292-7. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.07.027>
- [6] Freckmann G., Baumstark A., Jendrike N., Zschornack E., Kocker S., Tshiananga J., *et al.* System Accuracy Evaluation of 27 Blood Glucose. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(3):221-31. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0128>
- [7] Choukem S. P., Sih C., Nebongo D., Keunmoe P., Kengne A. P. Accuracy and precision of four main glucometers used in a sub-saharan african country: A cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2019;32:1-10. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.118.15553>
- [8] Kermani S. K., Khatony A., Jalali R., Rezaei M., Abdi A. Accuracy and precision of measured blood sugar values by three glucometers compared to the standard technique. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(4):OC05-8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23926.9613>
- [9] Freckmann G. Basics and use of continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes therapy. *J Lab Med*. 2020;44(2):71-9. <https://doi.org/10.1515/labmed-2019-0189>
- [10] Clarke W. L. The Original Clarke Error Grid Analysis (EGA). *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(5):776-9. <https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.776>
- [11] Pfützner A., Klonoff D. C., Pardo S., Parkes J. L. Technical aspects of the Parkes error grid. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1275-81. <https://doi.org/10.1177/193229681300700517>
- [12] International Standards Organization. ISO 15197:2013. *In vitro diagnostic test systems – requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*. <https://www.iso.org/standard/54976.html>. Consultado el 7 de oct de 2021.
- [13] Care M. *Standards of Medical Care in diabetes – 2020*. 2020;43(January). <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>
- [14] American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S77-88. <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>
- [15] Leelarathna L., Wilmot E. G. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med*. 2018 Apr;35(4):472-82. <https://doi.org/10.1111/dme.13584>
- [16] Macleod K., Katz L. B., Cameron H. Capillary and Venous Blood Glucose Accuracy in Blood Glucose Meters Versus Reference Standards: The Impact of Study Design on Accuracy Evaluations. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 May;13(3):546-52. <https://doi.org/10.1177/1932296818790228>
- [17] Andelin M., Kropff J., Matuleviciene V., Joseph J. I., Attvall S., Theodorsson E., *et al.* Assessing the Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) Calibrated with Capillary Values Using Capillary or Venous Glucose Levels as a Reference. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(4):876-84. <https://doi.org/10.1177/1932296815626724>
- [18] Usmani H. A., Khan I. I., Mughal F. H. A study of the accuracy of the precision Q.I.D. TM glucometer. *J Pak Med Assoc*. 1998;48(4):114-5.
- [19] Kirchsteiger H., Heinemann L., Freckmann G., Ludwig V., Schmelzeisen-Redeker G., Schoemaker M., *et al.* Performance comparison of CGM systems: MARD values are not always a reliable indicator of CGM system accuracy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):1030-40. <https://doi.org/10.1177/1932296815586013>
- [20] Klonoff D. C., Parkes J. L., Kovatchev B. P., Kerr D., Bevier W. C., Brazg R. L., *et al.* *Investigation of the Accuracy of 18 Marketed Blood Glucose Monitors*. 2018;41(August):1681-8. <https://doi.org/10.2337/dc17-1960>
- [21] Brunner G. A., Ellmerer M., Sendlhofer G., Wutte A., Trajanoski Z., Schaupp L., *et al.* *Validation of Home Blood Glucose*. 1998;21(4). <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.585>

# Eutirox®

Levotiroxina Sódica

## precisión que equilibra vidas\*



- Mejor estabilidad en el tiempo, mayor precisión en la dosis<sup>1-3</sup>
- Minimiza el riesgo de complicaciones secundarias al control subóptimo<sup>4</sup>
- 11 concentraciones 1 dosis para cada tipo de pacientes



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

\* Hace referencia al balance alcanzado en la TSH

**REFERENCIAS:** 1. Khandelwal D, Tandon N. Overt and Subclinical Hypothyroidism. Who to Treat and How. *Drugs* 2012; 72 (1): 17-33. 2. Brenta G et al. Thyroid Dysfunction Task Force. Latin American Thyroid Society. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57/4. 3. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3562-71 doi: 10.1210/1-jc.2013-1315. 4. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin* 2017;33(2):169-74 doi: 10.1080/03007995.2016.1246434.

Conozca más sobre Merck S.A. en [www.merckgroup.com/co-es](http://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 le 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](mailto: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.



Artículo original

## Efecto de liraglutide sobre los niveles de andrógenos séricos y la función sexual en mujeres con obesidad

Franklin José Espitia De La Hoz  <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hathor, Clínica Sexológica, Armenia (Quindío), Colombia

**Cómo citar:** Espitia De La Hoz F. J. Efecto de liraglutide sobre los niveles de andrógenos séricos y la función sexual en mujeres con obesidad. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 8(3):e685. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.685>

Recibido: 7/10Sept/2021

Aceptado: 01/Dic12/2021

Publicado: 15/Dic/2021

### Resumen


**Introducción.** Analizar las variaciones de los niveles de andrógenos séricos y la función sexual en mujeres con obesidad, posterior al tratamiento con liraglutide y establecer su impacto en la calidad de vida.

**Materiales y métodos.** Estudio piloto prospectivo, cuasi-experimental, desarrollado en quince (15) mujeres con obesidad; tratadas con liraglutide, entre enero y octubre de 2020; en una clínica privada de nivel III, en Armenia (Colombia). Se cuantificaron los niveles séricos de Testosterona total (Tt), Testosterona libre (Tl), Androstenediona (A) y SHBG (*Sex hormone binding globulin*). Se emplearon los instrumentos Índice de Función Sexual Femenina (IFSF) y el cuestionario de salud SF-36. Se realizaron cuatro seguimientos (al inicio, a las cuatro, ocho y doce semanas después). Se aplicó estadística descriptiva.

**Resultados.** El promedio de la edad fue de  $37.41 \pm 5.28$  años (inferior 27 y superior 45). El promedio en los niveles de andrógenos séricos al inicio fue: Tt ( $0.39 \pm 0.12$  ng/ml), Tl ( $5.49 \pm 1.37$  pg/ml), A ( $2.58 \pm 1.13$  ng/ml) y SHBG ( $26.94 \pm 13.74$  ng/ml); y al final: Tt ( $0.81 \pm 0.15$  ng/ml), Tl ( $12.57 \pm 3.89$  pg/ml), A ( $3.87 \pm 1.28$  ng/ml) y SHBG ( $49.62 \pm 15.57$  ng/ml), ( $p < 0.05$ ). La media en la puntuación del cuestionario de salud SF-36 al inicio fue de  $63.91 \pm 15.19$ ; y al final fue de  $79.63 \pm 15.13$  ( $p < 0.05$ ). La del IFSF al inicio fue de  $23.47 \pm 6.97$ ; y al final fue de  $27.97 \pm 6.45$  ( $p < 0.05$ ). Se observó una franca mejoría tanto en la función sexual como en la calidad de vida.

**Conclusiones.** Liraglutide produjo un importante incremento en los niveles séricos de la Tt, Tl, A y SHBG; además de mejorar la función sexual y la calidad de vida de las mujeres participantes. Liraglutide podría convertirse en un prometedor medicamento para el tratamiento de la obesidad, logrando positivos efectos en la función sexual y la calidad de vida de las mujeres.

**Palabras clave:** obesidad, mujeres, andrógenos, salud sexual, calidad de vida.

 **Correspondencia:** Franklin José Espitia De La Hoz, Cra. 12 # 0-75, Consultorio 508, Clínica El Café, Armenia (Quindío), Colombia. Correo-e: [espitiafranklin@hotmail.com](mailto:espitiafranklin@hotmail.com)

## Effect of liraglutide on serum androgen levels and sexual function in obese women

### Abstract

**Objective.** To analyze the variations in serum androgen levels and sexual function in women with obesity, after treatment with liraglutide and to establish their impact on quality of life.

**Materials and methods.** Prospective, quasi-experimental pilot study, developed in 15 women with obesity; treated with liraglutide, between January and October 2020; in a private level III clinic in Armenia (Colombia). The serum levels of Total Testosterone (Tt), Free Testosterone (Tl), Androstenedione (A) and SHBG (Sex hormone binding globulin) were quantified. The Female Sexual Function Index (FSF) instruments and the SF-36 Health Questionnaire were used. Four follow-ups were carried out (at the beginning, at four, eight and twelve weeks later). Descriptive statistics were applied.

**Results.** The average age was  $37.41 \pm 5.28$  years (lower 27 and higher 45). The mean serum androgen levels at baseline were: Tt ( $0.39 \pm 0.12$  ng / ml), Tl ( $5.49 \pm 1.37$  pg / ml), A ( $2.58 \pm 1.13$  ng / ml) and SHBG ( $26.94 \pm 13.74$  ng / ml), and at the end: Tt ( $0.81 \pm 0.15$  ng / ml), Tl ( $12.57 \pm 3.89$  pg / ml), A ( $3.87 \pm 1.28$  ng / ml) and SHBG ( $49.62 \pm 15.57$  ng / ml), ( $p < 0.05$ ). The mean score of the SF-36 Health Questionnaire at the beginning was  $63.91 \pm 15.19$  and at the end it was  $79.63 \pm 15.13$  ( $p < 0.05$ ). The IFSF at the beginning was  $23.47 \pm 6.97$  and at the end of  $27.97 \pm 6.45$  ( $p < 0.05$ ). A clear improvement was observed in both sexual function and quality of life.

**Conclusions.** Liraglutide produced a significant increase in serum levels of Tt, Tl, A and SHBG; in addition to improving the sexual function and quality of life of the participating women. Liraglutide could become a promising drug for the treatment of obesity, achieving positive effects on sexual function and quality of life in women.

**Key words:** Obesity, women, androgens, sexual health, quality of life.

### Destacados

- Las pacientes con obesidad deben ser atendidas con un enfoque integral.
- La disminución de peso es relevante para mantener una adecuada función sexual.
- Liraglutide ejerce un positivo efecto sobre los niveles de los andrógenos séricos.
- La combinación de dieta, ejercicio y liraglutide garantiza la pérdida de peso.

## Introducción

La obesidad es definida como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud [1]. Se considera una enfermedad compleja, multifactorial y en gran parte prevenible [2]; en la actualidad afecta, junto con el sobrepeso, a más de un tercio de la población mundial, siendo mayor la prevalencia en las mujeres; convirtiéndose en un importante problema de salud pública [3,4].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [4], desde 1980 la obesidad se ha duplicado a nivel mundial, alcanzando (en el año 2014) más de 1 900 millones de personas –mayores de 18 años– con sobrepeso, de los cuales más de 600 millones presentaron obesidad, lo que arroja una prevalencia del 39 % de sobrepeso y 13 % de obesidad.

La obesidad se constituye en un serio factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad prematura [5]; mientras que son múltiples las consecuencias negativas para la salud y la calidad de vida [6]. En la actualidad se considera como un factor de riesgo para más de 20 condiciones crónicas (diabetes tipo 2, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño, HTA, ictus y más de 10 tipos de cáncer) [6–8].

Actualmente, el índice de masa corporal (IMC) es el criterio más utilizado para clasificar la obesidad. La OMS establece como punto de corte para definir la obesidad un valor en el  $IMC \geq 30$   $kg/m^2$ , sobrepeso entre  $25$   $kg/m^2$  –  $29.9$   $kg/m^2$ , limitando el rango para la normalidad a valores entre  $18.5$   $kg/m^2$  –  $24.9$   $kg/m^2$  [4].

En el tratamiento de la obesidad se deben integrar un estilo de vida saludable (alimentación

y ejercicio) con intervenciones farmacológicas y/o quirúrgicas. Se debe educar a las personas para que aprendan a realizar modificaciones cuantitativas en la alimentación (reducir raciones y aporte energético) y cualitativas (variar la proporción de diferentes nutrientes). El uso de fármacos se indica ante un IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$  o  $>27 \text{ kg/m}^2$  asociado a comorbilidades mayores, cuando luego de 6 meses, en un programa bien estructurado, el individuo no pierda  $>5 \%$  del peso inicial [9,10]. En las intervenciones farmacológicas se destacan el orlistat, liraglutide, lorcaserina (no aprobado por la FDA), las combinaciones bupropión/naltrexona y fentermina/topiramato [11-13].

Liraglutide es un análogo al péptido similar al glucagón (GLP-1), integra la familia de las incretinas (péptidos responsables de la liberación postprandial de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas, así como inhibición de la liberación de glucagón mediado por las células  $\alpha$ ); este mecanismo de acción hace parte del eje entero-pancreático, y facilita la preservación de la célula  $\beta$  pancreática [14]. Liraglutide aumenta el nivel de insulina posprandial de manera dependiente de la glucosa, reduce la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico e induce la pérdida de peso a través de la reducción del apetito (lo regula a nivel del SNC), causando saciedad y disminución de la ingesta de energía [15,16]. A diferencia del GLP-1, que tiene una vida media de 1-2 minutos, liraglutide administrada por vía subcutánea logra 13 horas al resistir la degradación por las dipeptidilpeptidasas tipo 4 (DPPIV) [17].

La dosis más efectiva de liraglutide es de 3.0 mg, documentándose una disminución del 8 % - 9.2 % del peso inicial [18]. Ha sido aprobada como un complemento de la terapia al cambio en el estilo de vida y el ejercicio, para el control del peso en personas con obesidad o sobrepeso que tienen al menos una afección coexistente relacionada con el aumento de peso [19,20]. Liraglutide, adicionalmente, contribuye a reducir la presión arterial, mejora los parámetros de riesgo cardiovascular y disminuye la mortalidad cardiovascular, siendo de elección en pacientes con DM2 o prediabetes [21,22].

Entre los cambios endocrinos secundarios a la adiposidad se ha establecido una relación inversa

entre los niveles basales de andrógenos, de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, en inglés: *Sex hormone binding globulin*) y la resistencia a la insulina, como consecuencia de la aromatización de la testosterona en estrógenos (estrón y estradiol  $17\beta$ ), e incremento de la retroalimentación negativa en la producción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, en inglés: *gonadotropin-releasing hormone*) por el hipotálamo, disminuyendo las concentraciones de gonadotropinas y, en consecuencia, inhibiendo el estímulo para la producción adecuada de andrógenos [1,6].

A pesar de las crecientes publicaciones de liraglutide en los últimos años, existen vacíos del conocimiento respecto a su efecto sobre los niveles de andrógenos séricos en mujeres con obesidad; tampoco se encuentran investigaciones sobre su impacto en la calidad de vida, y no se conoce su influencia en la función sexual. Ante dicha situación, se planteó un estudio piloto cuyo objetivo fue analizar las variaciones de los niveles de andrógenos séricos y la función sexual en mujeres con obesidad, posterior al tratamiento con liraglutide y establecer su impacto en la calidad de vida. En esta investigación, el propósito de medir los andrógenos se hizo para evaluar la relación e influencia que existe entre los andrógenos disminuidos y la alteración de la función sexual en las mujeres.

## Materiales y métodos

### Diseño y población

Se realizó un estudio piloto prospectivo, cuasi-experimental, antes-después, durante el periodo del primero de enero al 31 de octubre de 2020, en una clínica privada de nivel III, ubicada en la ciudad de Armenia, Colombia. Se incluyeron mujeres en edad reproductiva (18 a 39 años), con pareja sexual estable, que asistieron a valoración médica por obesidad con  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  y aceptaron participar en la investigación. Se excluyeron las embarazadas, primeros 6 meses de puerperio, usuarias de anticonceptivos hormonales, enfermedades neoplásicas en tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico, padecimientos de salud mental,

déficit neurológico, alcoholismo o drogadicción, antecedente de histerectomía y/o salpingectomía, bajo nivel de escolaridad, contraindicación para el uso de liraglutide y las que no decidieron participar. Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia y no se realizó cálculo del tamaño de la muestra.

### Procedimiento

Las mujeres se reclutaron del servicio de consulta externa; una enfermera profesional gestionó la selección, a través de los médicos encargados de la consulta. El investigador principal abordó a cada una de las participantes y le explicó detenidamente los objetivos del estudio. A las mujeres que decidieron participar se les solicitó la firma del consentimiento informado y se les aplicaron los instrumentos. Se tomó una muestra de sangre para medir los niveles de andrógenos séricos Tt, Tl, A y SHBG. A cada una de las participantes, el investigador principal, le explicó de forma exhaustiva acerca del uso, ventajas y efectos adversos de la intervención con liraglutide; y se les entregó una tarjeta con una lista de números telefónicos a los que podrían llamar en caso de tener dudas sobre liraglutide; por otra parte, las pacientes fueron seguidas semanalmente (las primeras cinco semanas), vía telefónica, para asesorarlas acerca del aumento gradual de liraglutide. Posteriormente, luego del ingreso al estudio, se realizaron tres consultas de control o seguimiento cada cuatro (4) semanas en las que igualmente se tomó una muestra de sangre para medir los niveles de andrógenos séricos; también se diligenciaron los instrumentos IFSF y el cuestionario de salud SF-36. Al final del estudio se realizó un análisis del comportamiento de los niveles de andrógenos séricos en cada una de las cuatro consultas (al inicio, a las cuatro, ocho y doce semanas después), y de la puntuación obtenida en el cuestionario de salud SF-36 y el IFSF en cada una de las cuatro consultas.

Durante el período de seguimiento de las doce semanas, todas las participantes recibieron asesoría acerca del cambio en el estilo de vida, asociada a asesoramiento sobre nutrición saludable (el promedio de las kilocalorías de las dietas asignadas fue menor a 500 kcal al día) y actividad física (30 minutos diarios de ejercicio) para perder peso.

### Intervención

Las pacientes recibieron liraglutide (3.0 mg) administrado por vía subcutánea, una vez al día (antes del almuerzo), durante doce semanas. El tratamiento se inició con una dosis de 0.6 mg al día, durante la primera semana; la dosis se incrementó semanalmente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada o la dosis de 3.0 mg (la dosis más alta permitida) [19,20].

### Análisis sérico

La medición de los niveles de andrógenos séricos se realizó mediante cromatografía en líquidos/espectrometría de masa (LCMS, *liquid chromatography mass spectrometry*) certificada por los CDC (*Centers for Disease Control, Centros para el Control de Enfermedades*).

### Instrumentos

El instrumento para evaluar la función sexual consistió en el cuestionario IFSF, el cual es una escala tipo Likert, donde se evalúa el riesgo de disfunción sexual en mujeres mediante seis dominios separados: "deseo", "excitación", "lubricación", "orgasmo", "satisfacción" y "dolor" [23]. Cada pregunta tiene 5 o 6 alternativas de respuesta, con un puntaje variable desde 0 a 5. La puntuación total se obtiene a través de la suma aritmética de los productos obtenidos al multiplicar el promedio de cada dimensión por un factor. Una puntuación alta significa un mejor funcionamiento sexual [24]. La puntuación  $\leq 26.55$  se considera en riesgo de disfunción sexual o ante un dominio menor de 3.6 puntos. Los niveles de confiabilidad por consistencia interna (alfa de Cronbach) reportados para este instrumento son de 0.82 y propiedades psicométricas en la evaluación de la función sexual femenina, está validado en español [23,24].

El cuestionario de salud SF-36 es una escala de autoevaluación compuesta por 36 preguntas (ítems), que evalúan los estados positivos y negativos de la salud; incluye ocho conceptos de salud o dimensiones: función física (FF) (10 ítems), rol físico (RF) (4 ítems), dolor corporal (DC) (2 ítems), salud general (SG) (5 ítems), vitalidad (V) (4 ítems), función social (FS) (2 ítems), rol emocional (RE) (4 ítems) y salud mental

(SM) (5 ítems); además de un ítem adicional de transición sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior. A medida que aumentan las puntuaciones, también lo hace la calidad de vida –puntuación entre 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud)– [25,26]. El cuestionario de salud SF-36 proporciona un perfil del estado de salud útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en la población general y en subgrupos específicos, está validado en español [26,27].

### VARIABLES MEDIDAS

Sociodemográficas (edad, raza, estrato socioeconómico, escolaridad, estado civil, ocupación, área de residencia, afiliación al sistema general de seguridad social en salud, condición espiritual o religiosa; peso, talla e IMC); variables de salud sexual y reproductiva (edad de la menarquia, paridad, uso de anticonceptivos y tiempo de convivencia en pareja); hábitos (ingesta de alcohol, tabaquismo, sedentarismo, consumo de sustancias psicoactivas); variables de salud sexual (orientación sexual, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, frecuencia de relaciones sexuales semanales, uso de juguetes eróticos y abuso sexual por parte de la pareja), y comorbilidades.

### COMPORTAMIENTO SEXUAL

Coito (vaginal o anal), sexo oral, masturbación y posturas sexuales). Se evaluaron, además, las preguntas de los dominios del instrumento IFSF y el SF-36, así como la adherencia y efectos adversos de liraglutide. Se hizo valoración del IMC en cada consulta de control.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó estadística descriptiva para presentar los resultados de las variables discretas

(proporciones y porcentajes); para las variables continuas se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión, según el tipo de distribución. Se compararon las variables continuas mediante ANOVA de medidas repetidas. Se consideraron diferencias significativas las comparaciones efectuadas con valores de  $p < 0.05$ . Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos en Excel 2013 y fueron procesados en el programa SPSS versión 21.

### ASPECTOS ÉTICOS

La investigación fue aprobada por el comité de ética de la clínica sede del estudio. A las participantes se les aclaró que su participación era voluntaria y que la información era anónima, además se les garantizó la confidencialidad de los datos proporcionados, de igual manera se resolvieron las dudas que tuvieran. El estudio se ajusta a las normatividades internacionales sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki [28] y a las normativas de la República de Colombia consideradas en la Resolución No. 008340 de 1993 del Ministerio de Salud [29].

### RESULTADOS

La edad media del total de las participantes es de  $37.41 \pm 5.28$  años (inferior 27 y superior 45). Las 15 mujeres reportaron un IMC  $>30.9$  kg/m<sup>2</sup>; predominó la obesidad tipo I, con el 46.66%. El 100 % profesaban la religión católica. El 93.33 % residía el área urbana. El 86.66 % pertenecían al régimen contributivo de seguridad social en salud. En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas. En cuanto a las comorbilidades de importancia, no se identificó ninguna.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de las mujeres con obesidad en Armenia (Quindío), Colombia, 2020

Variables	n (%)
Edad	37.41 ± 5.28 años
Edad de la pareja	41.52 ± 6.18 años
Peso	83.97 ± 8.52 Kg
Talla	162.75 ± 7.62 cm.
IMC	31.62 ± 4.77
Raza	
Blanca	10 (66.66)
Afrodescendiente	5 (33.33)
Estrato socioeconómico	
Alto	11 (73.33)
Medio	4 (26.66)
Estado civil	
Casada	2 (13.33)
Unión libre	7 (46.66)
Soltera	6 (40.00)
Ocupación	
Ama de casa	3 (20.00)
Empleada	10 (66.66)
Desempleada	2 (13.33)
Escolaridad	
Secundaria	2 (13.33)
Técnica	5 (33.33)
Profesional	8 (53.33)

Fuente elaboración propia

La edad promedio de la menarquia es de 16.74 ± 2.19 años. La orientación sexual es heterosexual en el 100 %. La edad de la primera relación sexual alcanzó una media de 20.97 ± 3.15 años. El tiempo promedio de convivencia en pareja fue de 6.18 ± 2.58 años. El 73.33 % reportó utilizar algún método anticonceptivo. En la paridad la mediana de hijos

fue de 2 (rango: 0 - 4). El 53.33% había tenido más de dos hijos y el 66.66% se había embarazado en más de tres ocasiones.

La práctica sexual más frecuente es el coito vaginal (100%) y la menos usual el coito anal (26.66%). La masturbación es considerada una práctica común para el 73.33%. El uso de

juguets eróticos se observó en el 33.33 % del total de las participantes. En la frecuencia de relaciones sexuales semanales (últimos siete días a la entrevista), la mediana arrojó 1 (rango: 0 – 3). La mediana de parejas sexuales fue de 3 (rango: 1 – 5). Respecto al sexo oral se observaron diferencias significativas entre el cunnilingus y la felación (33.33% versus el 93.33%;  $p < 0.05$ ).

La postura coital preferida fue la de entrada trasera (posición del “perrito”), con el 53.33%; seguida de la “vaquerita” invertida (el hombre acostado boca arriba, mientras que la mujer se sienta sobre su regazo, estando de espaldas hacia él, para ser penetrada), con el 33.33%.

El 26.66 % reportó abuso sexual por parte de la pareja. El 86.66% afirmó haber sido

abusada verbalmente por sus parejas, debido a la forma de su cuerpo; mientras que el 100% afirmó haber padecido el estigma social de la obesidad.

Con referencia a los hábitos, el 80 % consumía alcohol. El 13.33 % eran fumadoras, con una mediana de 5 cigarrillos diarios (rango entre 3 y >10). El 46.66 % eran sedentarias al inicio del estudio. El consumo de sustancias psicoactivas la reportó el 6.66 %.

Respecto de los niveles de andrógenos séricos, la media en los niveles de la Tt, Tl y SHBG tendieron a aumentar luego del inicio de liraglutide, siendo más significativo el incremento en el control de la semana doce ( $p < 0.05$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Relación de los niveles de andrógenos séricos en función del tiempo de seguimiento en las mujeres con obesidad en Armenia (Quindío), Colombia, 2020

Semanas	Testosterona total (ng/ml)	Testosterona libre (pg/ml)	Androstenediona (ng/ml)	SHBG (nmol/l)
Inicio	0.39 ± 0.12	5.49 ± 1.37	2.58 ± 1.13	26.94 ± 13.74
4 semanas	0.42 ± 0.15	8.13 ± 2.48	3.18 ± 1.45	29.52 ± 10.56
8 semanas	0.75 ± 0.18	10.74 ± 4.69	3.45 ± 1.37	37.17 ± 12.51
12 semanas	0.81 ± 0.15	12.57 ± 3.89	3.87 ± 1.28	49.62 ± 15.57
Valor de p (inicio vs. final)	0.003	0.001	0.024	0.027

Fuente elaboración propia

Respecto a la puntuación del IFSF, al inicio este arrojó una media de  $23.71 \pm 6.97$  puntos (mínimo 15.79 y máximo 27.65), observándose una prevalencia de disfunciones sexuales del 73.33 % en el total de las participantes. El dominio “deseo” presentó el menor puntaje ( $3.44 \pm 1.43$ ), seguido del dominio “orgasmo” ( $3.87 \pm 1.04$ ). La mediana de disfunciones sexuales en el grupo de

las mujeres afectadas fue de 3 (rango: 1 a 4). A las doce semanas la puntuación del IFSF alcanzó  $27.97 \pm 6.45$  puntos (mínimo 19.86 y máximo 29.97), diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) respecto del inicio; lo cual coincide con una franca mejoría de la función sexual de las participantes (tabla 3).

**Tabla 3.** Puntuación del IFSF en función del tiempo de seguimiento, en las mujeres con obesidad en Armenia (Quindío), Colombia, 2020

Semanas	Deseo	Excitación	Lubricación	Orgasmo	Satisfacción	Dolor	Total
Inicio	3.44 ± 1.43	3.97 ± 1.03	3.95 ± 1.07	3.87 ± 1.04	4.29 ± 1.09	4.19 ± 1.31	23.47 ± 6.97
4	3.71 ± 1.07	4.29 ± 1.04	4.18 ± 1.06	4.12 ± 1.09	4.58 ± 1.01	4.24 ± 1.04	25.12 ± 6.31
8	3.98 ± 1.04	4.72 ± 1.13	4.57 ± 1.07	4.36 ± 1.09	4.85 ± 1.05	4.31 ± 1.06	26.79 ± 6.44
12	4.61 ± 1.09	4.79 ± 1.07	4.69 ± 1.03	4.58 ± 1.06	4.91 ± 1.07	4.39 ± 1.13	27.97 ± 6.45
Valor de p (inicio vs. final)	0.027	0.039	0.045	0.042	0.048	0.852	0.021

Fuente elaboración propia

En las primeras ocho semanas de tratamiento hubo un incremento significativo en la puntuación total del IFSF, diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.027$ ), observándose una puntuación por encima de 26.55.

En el control de las doce semanas se detectó una persistencia de disfunciones sexuales en el 46.66 % de las participantes –diferencias significativas entre el inicio y el final del estudio ( $p<0.05$ )–; mientras que la frecuencia sexual semanal se incrementó en la población total, logrando una mediana de 3 (rango entre 2 y 5); observándose diferencias significativas entre el inicio y el final del estudio ( $p<0.05$ ).

En la puntuación del cuestionario de salud SF-36 se alcanzó una media de  $63.91 \pm 15.19$  puntos en la primera consulta, frente a  $79.63 \pm 15.13$  puntos a las doce semanas ( $p<0.05$ ). La puntuación empezó a mostrar mayor calificación a partir de las 8 semanas (Tabla 4).

Se pudo observar que al inicio la calidad de vida en esta población de mujeres con obesidad es de regular a baja. La función social ( $52.48 \pm 12.53$ ), rol emocional ( $61.28 \pm 14.67$ ), y salud mental ( $62.39 \pm 15.89$ ) obtuvieron las puntuaciones más

bajas, mientras que salud general presentó el mayor puntaje ( $72.85 \pm 14.65$ ), seguido de dolor corporal ( $68.96 \pm 13.76$ ). Luego de recategorizar las dimensiones (en buena o mala CVRS) se encontró que al inicio del estudio el 53.33 % de la población participante tiene mala calidad de vida, frente al 26.66 % a las doce semanas de seguimiento ( $p<0.05$ ). La CVRS de las mujeres con disfunciones sexuales fue significativamente menor en todos los dominios, FF ( $p<0.013$ ), RF ( $p<0.041$ ), DC ( $p<0.011$ ), SG ( $p<0.025$ ), RE ( $p<0.046$ ), SM ( $p<0.017$ ) y V ( $p<0.028$ ), excepto en la FS ( $p>0.05$ ).

En la semana cuatro se observó una reducción en el IMC de al menos el 5 % en el 33.33 % de las participantes, encontrándose una reducción en la población total del 3.1 % (IMC:  $30.64 \pm 3.52$ ), y una reducción mayor del 10 % en el 13.33 % a las ocho semanas de seguimiento, con una disminución en la población general del 4.8% (IMC:  $30.11 \pm 2.49$ ). En la semana doce se detectó una mayor reducción, llegando al 86.66 % la disminución en el IMC de al menos el 5 % y 13.33 % mayor al 10 %, con una reducción en la población total del 8.1 % (IMC:  $29.06 \pm 4.13$ ). A las doce semanas, en ningún caso, se observó un descenso en la puntuación del IMC inferior al 5 %.

**Tabla 4.** Puntuación del cuestionario de salud SF-36 en función del tiempo de seguimiento, en las mujeres con obesidad en el Armenia (Quindío), Colombia, 2020

Dimensiones	Inicio	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Valor de p (inicio vs. final)
Función física	64.52 ± 17.84	69.17 ± 15.28	74.31 ± 13.85	81.46 ± 16.39	0.021
Rol físico	64.31 ± 15.92	67.25 ± 13.57	72.46 ± 16.41	79.52 ± 12.73	0.033
Dolor corporal	68.96 ± 13.76	73.54 ± 16.45	81.28 ± 15.93	85.37 ± 14.85	0.009
Salud general	72.85 ± 14.65	74.61 ± 17.36	79.13 ± 18.27	88.18 ± 17.915	0.027
Vitalidad	64.51 ± 16.28	75.36 ± 14.69	78.62 ± 17.36	86.25 ± 1.46	0.024
Función social	52.48 ± 12.53	58.32 ± 11.72	61.54 ± 14.78	67.61 ± 13.28	0.048
Rol emocional	61.28 ± 14.67	64.53 ± 12.91	67.95 ± 12.94	73.73 ± 11.57	0.045
Salud mental	62.39 ± 15.89	66.48 ± 18.63	69.17 ± 19.52	74.94 ± 18.92	0.042
Promedio	63.91 ± 15.19	68.66 ± 15.08	73.06 ± 16.13	79.63 ± 15.13	0.039

Fuente elaboración propia

Con respecto a la pérdida de peso, entre las semanas, se percibió una diferencia estadísticamente significativa, entre el inicio ( $83.97 \pm 8.52$  Kg) y el final del estudio ( $77.28 \pm 7.14$ ) ( $p < 0.05$ ).

Al final del estudio, el 86.66 % de las mujeres manifestaron efectos adversos; la mayoría fueron de gravedad leve o moderada. Las náuseas, vómito y diarrea, destacan los efectos adversos notificados con mayor frecuencia, y se presentaron dentro de las 4 a 8 semanas iniciales del seguimiento del tratamiento, asociándose al aumento de la dosis de liraglutide. En ninguna mujer fue necesaria la interrupción del tratamiento.

La adhesión al tratamiento fue buena, ya que no hubo olvidos en las dosis, siendo el tratamiento completado por la totalidad de las participantes. El 86.66 % de las mujeres alcanzaron el aumento de la dosis máxima (3.0 mg). Entre las mujeres que no toleraron la dosis máxima, la mínima fue de 1.8 mg y la máxima de 2.4 mg.

## Discusión

La respuesta terapéutica de la monoterapia con liraglutide, sucedió en el 100 % de las mujeres con obesidad, logrando la disminución del IMC en el 8.1 % al final del estudio; también se detectaron

variaciones en los niveles de andrógenos, observándose su incremento a lo largo del seguimiento, siendo más significativo al final del estudio. Las disfunciones sexuales reportaron una mejoría del 26.66% y se detectó un impacto positivo en la calidad de vida. Si bien los efectos adversos fueron frecuentes, resultaron leves y tolerables, no siendo necesaria la interrupción del tratamiento.

La liraglutide en una dosis diaria, al usarse como terapia complementaria de una dieta baja en calorías y una mayor actividad física, se asoció con pérdida de peso en mujeres con obesidad (6.69 kg), esto concuerda con lo publicado por Astrup *et al.* [30] en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 20 semanas con una extensión de 2 años, donde participaron 564 adultos; los que recibieron liraglutide 3.0 mg perdieron 5.8 kg (IC95 %: 3.7–8.0) más de peso que los que recibieron placebo y 3.8 kg (IC95 %: 1.6–6.0) más que los que recibieron orlistat ( $p=0.0001$ ). Hallazgo similar a los resultados de Wadden *et al.* [31] en 422 participantes, los que perdieron un promedio del 6.0% del peso del cribado durante la fase inicial. En presencia de estos hallazgos queda claro que liraglutide, con dieta y ejercicio, facilita la pérdida de peso.

El tratamiento con liraglutide se asoció con incremento en los niveles de andrógenos séricos (Tt, Tl y A), incluida la SHBG, lo cual no se pudo encontrar en otras publicaciones. La combinación de pérdida de peso y ejercicio, probablemente contribuyeron a los aumentos observados en los andrógenos; lo cual quizás se deba a que la actividad pituitaria adreno-cortical se encuentra asociada o comprometida con la actividad física.

En la función sexual se observaron mejoras significativas en la puntuación del IFSF, aunque la relevancia clínica de estas mejoras fue más notoria en el dominio deseo (Tabla 3). Los pacientes mostraron mayores incrementos en los diferentes dominios a partir de la semana ocho. Adicionalmente, hubo mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, en particular sobre la dimensión salud general. Respecto a esto último, en la investigación de Pi-Sunyer *et al.* [32], donde se incluyeron 3731 pacientes que no tenían diabetes tipo 2 y que tenían un IMC de al menos 30 o de 27 si tenían dislipidemia o

hipertensión –tratada o no tratada–, reportaron que el tratamiento con liraglutide se asoció con puntuaciones más altas en el SF-36, lo que indica una mejor calidad de vida.

En esta investigación el perfil de seguridad de liraglutide fue consistente con los hallazgos e informes de otros investigadores [30,33,34], siendo los trastornos gastrointestinales los efectos adversos más comunes, en su mayoría transitorios y no graves, tal como lo han reportado otros autores [35–37].

En el presente estudio se logró obtener, por primera vez y en forma verificable, el conocimiento sobre el efecto de liraglutide en mujeres colombianas con obesidad, y afectación tanto de la función sexual como de la calidad de vida, que, como era de esperarse, según lo publicado por Espitia [38], su frecuencia es superior a la observada en población de mujeres sin obesidad.

Con base en los hallazgos y lo expuesto anteriormente, se puede asegurar que liraglutide resulta eficaz para el control del peso, pudiendo ser un fármaco prometedor para la protección cardiovascular en personas con sobrepeso y obesidad, tal como lo afirma Moon *et al.* [39] en sus conclusiones.

Al conocer que los andrógenos endógenos tienen un papel fundamental en la salud de la mujer (funciones fisiológicas en la salud reproductiva y no reproductiva), ya sea a través de la acción androgénica directa o como consecuencia de la conversión de la enzima aromatasa en estrógenos [40], se entendería la relevancia clínica del incremento en los niveles de andrógenos séricos logrados con liraglutide, lo cual quizás esté relacionado con la mejora en la función sexual, tal como lo hemos observado en este estudio. Es probable que el resultado de esta mejoría ocurra como resultado del incremento en la testosterona, la cual ha demostrado, que, en hombres y mujeres, desempeña tanto una acción central como periférica en el curso de la Respuesta Sexual Humana [41,42]. En otro orden de ideas, el aumento en los niveles séricos de los andrógenos, analizados en este estudio, es posible explicarlo por la disminución en su aromatización, que ocurre al disminuir la adiposidad, como consecuencia de la pérdida de peso, así como al ejercicio físico prescrito.

Como fortalezas del estudio se resalta que esta investigación es la primera que se realiza en población colombiana; por otro lado, los instrumentos aplicados son los más utilizados para evaluación de la función sexual y calidad de vida, por lo tanto, los resultados permiten comparaciones internacionales. Otra fortaleza es el total y completo seguimiento de las participantes durante las doce semanas del estudio. Entre las debilidades están el muestreo no probabilístico y las propias de un estudio piloto (escasa cantidad de mujeres evaluadas); no obstante, el poder estadístico del estudio depende tanto de la homogeneidad del grupo, como del tamaño del efecto observado a lo largo del seguimiento, que se considera clínicamente relevante.

Futuros estudios deberían considerar la aplicación de los instrumentos utilizados o similares, a fin de evaluar el impacto de la disminución en el IMC sobre la función sexual y la calidad de vida, tanto de mujeres como de hombres.

## Conclusiones

En mujeres en edad fértil, con obesidad, el uso de liraglutide como complemento en el cambio del estilo de vida y el ejercicio, condujo a una significativa reducción en la puntuación del IMC, que se asoció al incremento de los niveles de andrógenos séricos, así como de mejoría en la función sexual y la calidad de vida de las participantes.

Los resultados observados en este estudio piloto, sugieren que el tratamiento con liraglutide puede ser una adecuada opción en aquellas mujeres con obesidad que presentan trastornos sexuales y afectación de su calidad de vida.

Se requiere fortalecer las políticas públicas que faciliten la prevención de las conductas de riesgo para la aparición de la obesidad, dirigidas a la población general. Se hace necesario realizar ensayos clínicos controlados en grupos aleatorizados, sobre las intervenciones farmacológicas que fortalezcan la disminución del IMC, que contrasten los resultados de la presente investigación.

## Agradecimientos

El autor agradece al personal de Hathor Clínica Sexológica por su apoyo en la elaboración de este proyecto de investigación, así como por las facilidades otorgadas para la tabulación e interpretación de la información, el procesamiento de los datos y el trabajo colaborativo para la realización del presente estudio.

## Financiación

El autor no recibió recursos externos o financiación para la escritura o publicación de este artículo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en el desarrollo de esta investigación.

## Referencias

- [1] Rössner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26 Suppl 4:S2–S4. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802209>
- [2] Hubert H. B., Feinleib M., McNamara P. M., Castelli W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; 67(5):968–977. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.5.968>
- [3] Bhurosy T., Jeewon R. Overweight and obesity epidemic in developing countries: a problem with diet, physical activity, or socioeconomic status? *Scientific World Journal.* 2014; 2014:964236. <https://doi.org/10.1155/2014/964236>
- [4] World Health Organisation. *Obesity and overweight.* Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [5] Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, et al. Body-mass index and all-cause

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

- mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016; 388(10046):776-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)
- [6] Upadhyay J., Farr O., Perakakis N., Ghaly W., Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am*. 2018; 102(1):13-33. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004>
- [7] Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016; 375(8):794-798. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1606602>
- [8] Pérez Pérez A., Ybarra Muñoz J., Blay Cortés V., de Pablos Velasco P. Obesity and cardiovascular disease. *Public Health Nutr*. 2007; 10(10A):1156-1163. <https://doi.org/10.1017/S1368980007000651>
- [9] Stegenga H., Haines A., Jones K., Wilding J.; Guideline Development Group. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014; 349:g6608. Published 2014. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6608>
- [10] Brauer P., Gorber S. C., Shaw E., et al. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *CMAJ*. 2015; 187(3):184-95. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140887>
- [11] Kinch M. S., Umlauf S., Plummer M. An analysis of FDA-approved drugs for metabolic diseases. *Drug Discov Today*. 2015; 20(6):648-651. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.02.002>
- [12] Yanovski S. Z., Yanovski J. A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014; 311(1):74-86. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281361>
- [13] Halpern B., Halpern A. Safety assessment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(2):305-315. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.994502>
- [14] Holst J. J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007; 87(4):1409-1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- [15] Knudsen L. B., Lau J. *The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide*. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 10:155. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>
- [16] Van Can J., Sloth B., Jensen C. B., Flint A., Blaak E. E., Saris W. H. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(6):784-793. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.162>
- [17] Nuffer W. A., Trujillo J. M. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(10):926-934. <https://doi.org/10.1002/phar.1639>
- [18] Astrup A., Rössner S., Van Gaal L., et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [published correction appears in *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):984]. *Lancet*. 2009; 374(9701):1606-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61375-1)
- [19] *Saxenda (liraglutide 3.0 mg) prescribing information*. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2014. ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/206321Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206321Orig1s000lbl.pdf))
- [20] *Saxenda 6 mg/ml solution for injection in pre-filled pen prescribing information*. London: European Medicines Agency, 2015 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_en.pdf))
- [21] Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J*

- Med.* 2016; 375(4):311–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- [22] Le Roux C. W., Astrup A., Fujioka K., *et al.* 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial [published correction appears in *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1398]. *Lancet*. 2017; 389(10077):1399–409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)
- [23] Espitia de La Hoz F. J. Prevalence and characterisation of sexual dysfunctions in women, in 12 Colombian cities, 2009–2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2018; 69(1):9–21. <https://doi.org/10.18597/rcog.3035>
- [24] Rosen R., Brown C., Heiman J., Leiblum S., Meston C., Shabsigh R., Ferguson D., D'Agostino R. Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000; 26(2):191–208. <https://doi.org/10.1080/009262300278597>
- [25] Ware J. E. Jr. *SF-36 health survey update.* *Spine*(Phila Pa 1976). 2000; 25(24):3130–3139. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00008>
- [26] Alonso J., Prieto L., Antó J. M. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104(20):771–776.
- [27] Ware J. E. Jr., Sherbourne C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992; 30(6):473–483. <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>
- [28] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013; 310(20):2191–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- [29] Ministerio de Salud. República de Colombia. *Resolución 8430 de 1993 – octubre 4.* Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. (internet) Ministerio de Salud de Colombia. (Actualizado 4 de octubre de 2018. Consultado octubre 4 de 2021). <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
- [30] Astrup A., Carraro R., Finer N., *et al.* Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide [published correction appears in *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):890] [published correction appears in *Int J Obes (Lond)*. 2013 Feb;37(2):322]. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36(6):843–54. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.158>
- [31] Wadden T. A., Hollander P., Klein S., *et al.* Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study [published correction appears in *Int J Obes (Lond)*. 2013 Nov;37(11):1514] [published correction appears in *Int J Obes (Lond)*. 2015 Jan;39(1):187]. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(11):1443–51. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120>
- [32] Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015; 373(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
- [33] Blonde L., Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11 Suppl 3:26–34. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01075.x>

- [34] Lin C. H., Shao L., Zhang Y. M., *et al.* An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21(3):275–85. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1695779>
- [35] Garvey W. T., Birkenfeld A. L., Dicker D., *et al.* Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020; 43(5):1085–1093. <https://doi.org/10.2337/dc19-1745>
- [36] Tak Y. J., Lee S. Y. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep.* 2021; 10(1):14–30. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00422-w>
- [37] Alba M., Yee J., Frustaci M. E., Samtani M. N., Fleck P. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: A randomized dose-ranging study. *Clin Obes.* 2021; 11(2):e12432. <https://doi.org/10.1111/cob.12432>
- [38] Espitia de La Hoz F. J. Disfunciones sexuales en mujeres con obesidad en el Quindío, Colombia. 2016–2019. Estudio de prevalencia. *Universitas Medica.* 2021; 62(3):1–9. <https://doi.org/10.18597/rcog.3035>
- [39] Moon S., Lee J., Chung H. S., *et al.* Efficacy and Safety of the New Appetite Suppressant, Liraglutide: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021; 36(3):647–660. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.934>
- [40] Simpson E. R., Davis S. R. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis--some new perspectives. *Endocrinology.* 2001 Nov;142(11):4589–94. <https://doi.org/10.1210/endo.142.11.8547>
- [41] Montorsi F., Oettel M. Testosterone and sleep-related erections: an overview\*. *J Sex Med.* 2005; 2(6):771–784. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.00095.x>
- [42] Espitia de La Hoz F. J. Terapia de reemplazo hormonal combinada con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres en climaterio. *Arch Med (Manizales)* 2020; 20(1):71–85. <https://doi.org/10.30554/archmed.20.1.3388.2020>

Artículo original

## Hospitalización y mortalidad según adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

Guillermo Edison Guzmán Gómez <sup>1</sup>, Maria Bernarda Iriarte Durán <sup>1</sup>, Daniel Ortiz <sup>1</sup>,  
Erick Plaza <sup>1</sup>, Sergio Ortega <sup>1</sup>, Natalia Pardo <sup>1</sup>, Allison Tavares <sup>1</sup>, Veline Martínez  <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Valle del Lili, Universidad ICESI, Cali, Colombia

**Cómo citar:** Guzmán Gómez GE, Iriarte Durán MB, Ortiz D, Plaza E, Ortega S, Pardo N, Tavares A, Martínez V. Hospitalización y mortalidad según adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e666. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.666>

Recibido: 29/Abril/2020

Aceptado: 6/Dic/2021

Publicado: 15/Dic/2021

### Resumen


**Introducción.** La adherencia a la medicación en pacientes con diabetes mellitus (DM) se relaciona con mejores desenlaces, utilización de atención médica y reducción en los costos en salud. La no adherencia aumenta el riesgo de hospitalizaciones y mortalidad por todas las causas. En el presente estudio se busca conocer la frecuencia de hospitalización por causa médica y la mortalidad de acuerdo con la adherencia al tratamiento farmacológico.

**Materiales y métodos.** De 201 pacientes con DM a quienes se les evaluó adherencia al manejo farmacológico en la Fundación Valle del Lili, entre 2016–2017, se logró contactar vía telefónica a 187 y se aplicó una encuesta donde se indagó sobre hospitalizaciones y mortalidad por causa médica dentro del año siguiente de la medición. Se realizó análisis estadístico descriptivo, y se establecieron las causas más frecuentes de morbilidad y muerte.

**Resultados.** De 187 se hospitalizaron 41 (21.8 %), eran adherentes 19 (22.4 %), requirieron ingreso a unidad de cuidado intensivo 13 (7 %); el síndrome coronario agudo fue la causa más frecuente en pacientes no adherentes. La mortalidad en adherentes y no adherentes fue similar, siendo la patología neoplásica la más prevalente. No continuaron control en la Institución el 45.8 %, siendo ligeramente mayor el porcentaje entre los no adherentes.

**Conclusiones.** La no adherencia a la medicación en DM tiene una alta prevalencia. La frecuencia de hospitalización fue similar entre adherentes y no adherentes, sin embargo, la causa de esta difiere. Entre los pacientes no adherentes es más común encontrar patologías como las cardiovasculares e infecciosas, cuyo desenlace pudiera tener mejores resultados si se mejorara el control, para lo cual se requiere adherencia.

**Palabras clave:** adherencia a medicación, mortalidad, hospitalización, diabetes mellitus tipo 2, hipoglicemiantes.

 **Correspondencia:** Veline Martínez, Cra. 98# 18–49, torre 7, piso 3, Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Colombia.  
Correo–e: [velinemartinez@gmail.com](mailto:velinemartinez@gmail.com)

# Hospitalization and mortality according to adherence to pharmacological treatment in patients with type 2 Diabetes

## Abstract

**Introduction.** Adherence to medication in patients with diabetes mellitus (DM) is related to a decrease in the fatal outcomes of the disease, the use of medical attention, as well as a reduction in health costs. Non-adherence increases the risk of hospitalizations and mortality from all causes. The frequency of hospitalization due to medical reasons and mortality in these patients is sought.

**Materials and methods.** 201 patients who participated in the study "Relationship of glycemic control and adherence to pharmacological treatment in adult patients with T2DM from Fundacion Valle del Lili 2016–2017," 187 patients were contacted via telephone. By means of a survey, they were asked about hospitalizations and mortality due to medical causes one year after the measurement of adherence. Descriptive statistical analysis was performed and the most frequent causes of morbidity and death were established.

**Results.** Of 187 patients surveyed, 41 (21.8 %) were hospitalized, 19 (22.4 %) were adherent; a stay in ICU was reported in 13 patients (7 %); acute coronary syndrome was the most frequent cause in nonadherent patients. The mortality in the two groups was similar and the main cause was the neoplastic etiology. 45.8% of patients did not continue control in the institution, with a slightly higher percentage among non-adherents.

**Conclusions.** Non-adherence to medication in DM has a high prevalence. The frequency of hospitalization was similar between adherents and non-adherents, however the cause of this differs, with acute coronary syndrome being the main cause in non-adherents, while other causes predominate in the adherents.

**Keywords:** Medication adherence, mortality, hospitalization, type 2 diabetes, hypoglycemic agents.

## Destacados

- La adherencia en pacientes con diabetes mellitus mejora desenlaces clínicos.
- La falta de adherencia al tratamiento farmacológico tiene alta prevalencia.
- Las patologías cardiovasculares e infecciosas prevalecen en pacientes diabéticos no adherentes
- La tasa de hospitalización y mortalidad en diabéticos se relaciona con la adherencia a la medicación

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a cerca de 500 millones de personas en todo el mundo por lo que es considerada un problema de salud pública. En Colombia, la prevalencia en el año 2017 era del 8.2 % y se encontraba dentro de las cinco primeras causas de muerte, dando cuenta de 17000 muertes reportadas ese año [1]. Los costos derivados de la atención de pacientes diabéticos ascienden a 2200 millones de dólares cada año en el país [2], similar a lo encontrado en la literatura internacional [3–7].

En el manejo de esta patología la adherencia terapéutica cobra gran importancia para alcanzar un control glicémico óptimo, impactando en los desenlaces como hospitalizaciones, complicaciones, muerte y costos para el sistema de salud [8–11], se ha documentado que la falta

de la misma en enfermedades crónicas aumenta la morbimortalidad; en enfermedades como la DM se ha reportado que varía entre el 30 % y el 80 % [11], según escala de medición, contribuyendo en esta múltiples factores [16–18], entre los cuales se encuentran el conocimiento acerca de la enfermedad, alcances que busca el tratamiento médico y la capacidad del individuo para el seguimiento y cumplimiento de las recomendaciones dadas [19–22]. En un estudio realizado en Cali (Colombia) se encontró que el 52.3 % de los pacientes con esta condición eran no adherentes al manejo farmacológico [12–13].

Se han publicado varios estudios que han tenido como objetivo describir la asociación entre control glicémico, complicaciones de la enfermedad y mortalidad [23–27], encontrando que existe una relación directa entre las complicaciones micro y macrovasculares de los pacientes no adherentes como consecuencia de la historia natural de la

enfermedad, comparado con aquellos pacientes que son adherentes [11, 16, 18]. El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la frecuencia de hospitalización y mortalidad por causa médica según la adherencia al tratamiento farmacológico, en pacientes con diabetes tipo 2, atendidos en la Fundación Valle del Lili durante 2016 y 2017, al año de medición de la misma.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la Fundación Valle del Lili, ubicada en Cali (Colombia), institución de alta complejidad del suroccidente del país, entre septiembre de 2016 y abril de 2017.

### Pacientes y recolección de datos

Como participantes se tuvo los pacientes asistentes a la consulta externa del servicio de endocrinología y medicina interna en el período comprendido entre septiembre de 2016 y abril de 2017, incluidos en el estudio 'Relación del control glicémico y la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2', adelantado en el lapso de tiempo antes mencionado a quienes se les realizó la medición de adherencia al manejo farmacológico, por medio de la escala Morisky Green. Se incluyeron pacientes adultos, hombres y mujeres mayores de 18 años. Se diligenció una encuesta para recolección de variables, la cual se aplicó mediante llamada telefónica.

Se construyó una base de datos para el registro electrónico en el programa BD Clinic; para recolección de la información se incluyeron variables como edad, sexo, comorbilidades, adherencia al manejo farmacológico de la DM, número de hospitalizaciones por causa médica en el último año, causa de la misma, necesidad

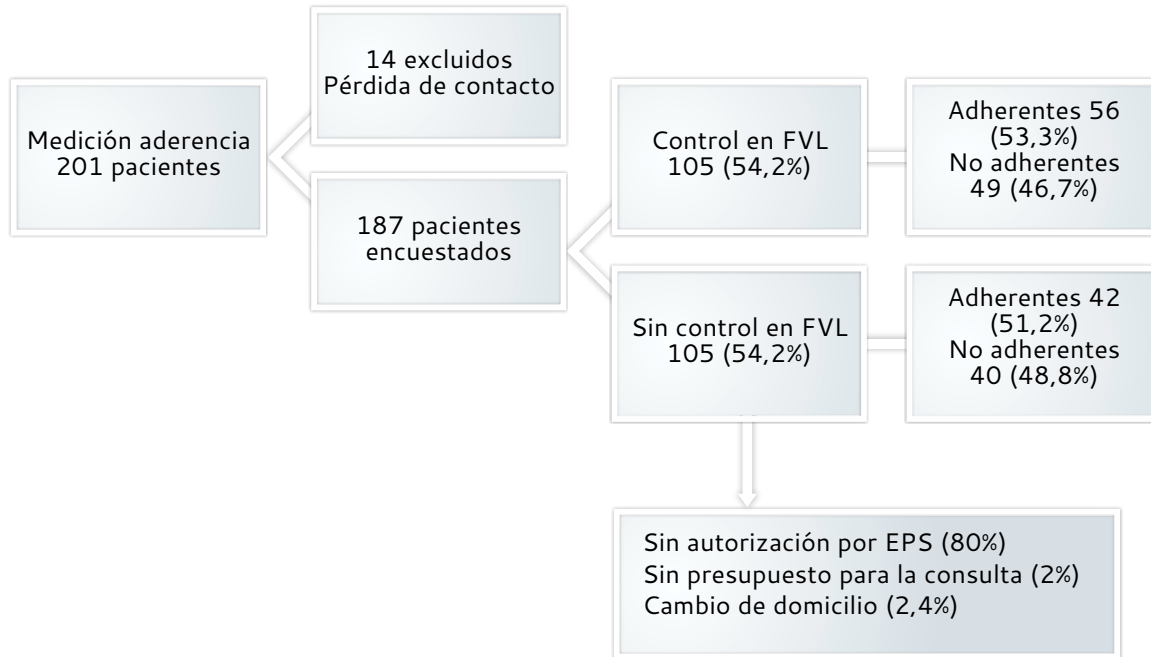
de manejo en unidad de cuidado intensivo (UCI), mortalidad y causa de la misma, no se tuvo en cuenta si la misma se debió a causa traumática, al igual que se descartó si era causa de ingreso hospitalario. También se valoró continuidad del manejo en la Institución. La información fue verificada con los datos de la historia clínica de la Institución.

### Análisis estadístico

Posterior a la recolección de la información, esta se trasladó al programa Microsoft® Excel® 2013 y se realizó procesamiento de datos por stata v.14.0®. En el análisis estadístico, las variables cuantitativas fueron reportadas como promedios o mediana, y medidas de dispersión, desviación estándar y rango intercuartílico, de acuerdo con el cumplimiento de supuestos de normalidad. Para las variables categóricas se describieron como el valor absoluto y el porcentaje. Se realizaron tablas de frecuencia de acuerdo con el número y causa de hospitalizaciones, muerte y causa de la misma. El presente estudio tuvo aprobación del comité de ética en investigación biomédica institucional.

## Resultados

De los 201 participantes con diagnóstico de DM tipo 2, a quienes se les realizó medición de adherencia al manejo farmacológico entre septiembre de 2016 y abril de 2017, se logró contactar a 187, a quienes se les aplicó la encuesta y respondieron a la misma (Fig. 1). Las características de la población se describen en la Tabla 1. El 61 % de la población era mujeres y la edad media al momento de la medición era de  $63.2 \pm 12.3$  años. La hipertensión arterial y dislipidemia fueron las comorbilidades más frecuentes en los pacientes, con mayor proporción en el grupo de adherentes.



**Figura 1.** Selección de pacientes.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 1.** Características de la población. Hospitalización y mortalidad por causa médica en pacientes con DMT2 según adherencia al manejo farmacológico Fundación valle del Lili 2016–2017

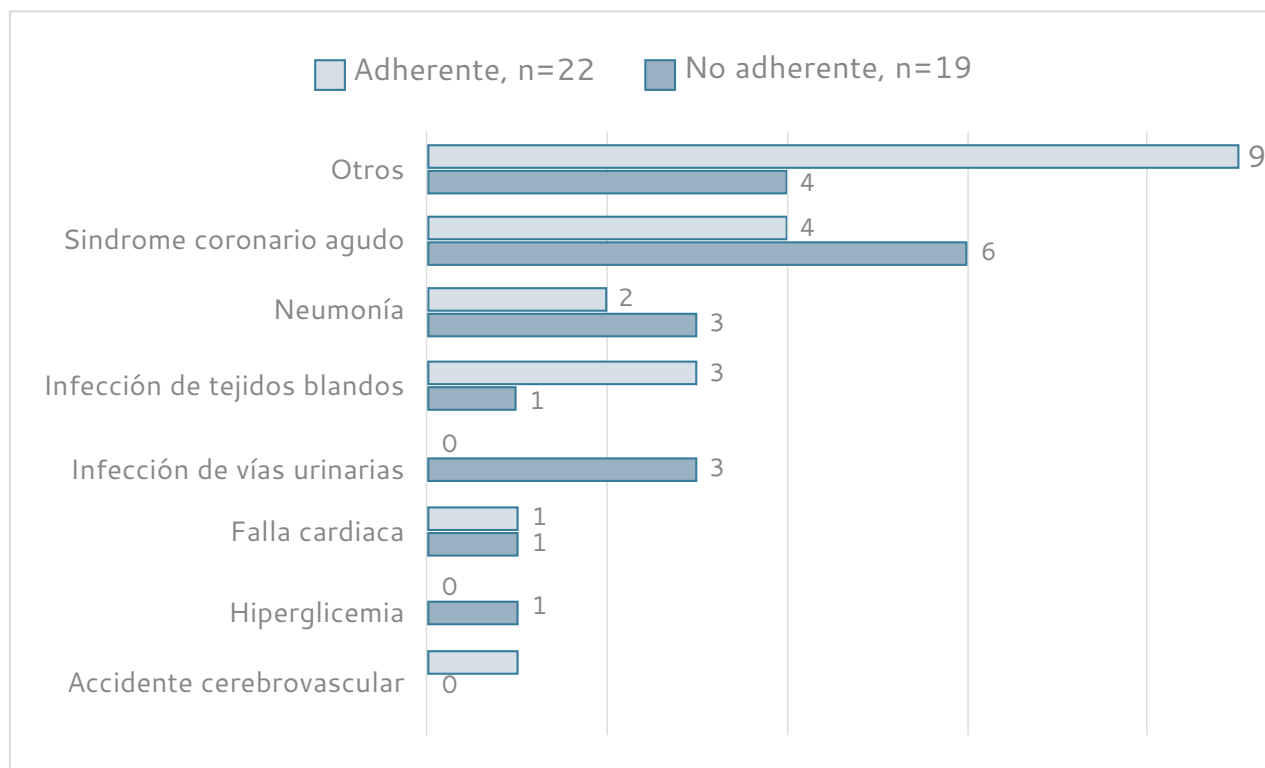
Características	General		Adherente		No Adherente	
Total, N (%)	187		98	(52.4)	89	(47.6)
<b>Edad*</b>	63.2 ± 12.3		64.6 ± 11.9		61.6 ± 12.4	
<b>Género, N (%)</b>						
Femenino	115	(61.5)	56	(57.1)	59	(66.3)
Masculino	72	(38.5)	42	(42.9)	30	(33.7)
<b>Desenlaces</b>						
<b>Hospitalización último año, N (%)</b>	41	(21.9)	22	(22.4)	19	(21.3)
<b>Número de hospitalizaciones, N (%)</b>						
1	30	(73.2)	14	(63.6)	16	(84.2)
2	8	(19.5)	6	(27.3)	2	(10.5)
3–5	2	(4.8)	1	(4.5)	1	(5.3)
<b>Hospitalizado en UCI, N (%)</b>	13	(7)	8	(8.2)	5	(5.6)
<b>Muerte</b>	8	(4.3)	4	(4.1)	4	(4.5)

Valores reportados como número absoluto (porcentaje). \*Reportado como promedio (desviación estándar). Edad al momento de la medición de la adherencia.

**Fuente:** elaboración propia.

Respecto a los desenlaces ocurridos durante el primer año de la medición de adherencia se encontró que la frecuencia de hospitalización entre los dos grupos fue similar, pero la causa de esto difiere en ambos grupos como se expone en la Figura 2. En general, el 21.9 % de los participantes

fueron hospitalizados con una frecuencia similar entre adherentes y no adherentes (22.4 % vs. 21.3 %). El requerimiento de UCI fue mayor en el grupo de adherentes con relación al no adherente (8.2 % vs. 5.6 %) (Tabla 2).



**Figura 2.** Causas de hospitalización en paciente con DMT2, según adherencia al tratamiento farmacológico

**n =** Número de pacientes.

**Otros:** neoplasias, postquirúrgicos programados.

**Fuente:** elaboración propia.

Entre las causas de hospitalización general se encontró que en los adherentes predominaban las infecciones de tejidos blandos, neoplasias y postoperatorios de cirugías programadas ortopédicas. En los no adherentes, las principales causas fueron el síndrome coronario agudo, neumonía e infección urinaria. El síndrome coronario agudo fue la principal causa de ingreso

a UCI (Figura 2). La mortalidad fue parecida en los dos grupos (4.1 % vs. 4.5 %).

La continuidad en el manejo y seguimiento en la Institución estuvo en 54.2 %, de los cuales 47.1 % eran adherentes, el principal motivo de la no continuidad estaba relacionado con la no autorización por parte de la entidad de salud en el 80 % de los casos (Fig. 1).

**Tabla 2.** Causas de requerimiento de UCI y mortalidad en pacientes con DMT2, según adherencia al manejo farmacológico Fundación Valle del Lili, años 2016–2017

Causa	General		Adherente		No adherente	
	N=187	(100)	N=98	(52.4)	N=89	(47.6)
<b>Total, N (%)</b>						
<b>UCI* N (%)</b>	13	(7)	8	(8.2)	5	(5.6)
Síndrome coronario agudo	7	(3.8)	4	(4)	3	(3.3)
Falla cardíaca	1	(0.5)	0		1	(1.1)
Neumonía	2	(1)	2	(3)	0	
Otros**	3	(1.6)	2	(3)	1	(1.1)
<b>Muerte N (%)</b>	8	(4.3)	4	(4.1)	4	(4.5)
Síndrome coronario agudo	1	(0.5)	0		1	(1.1)
Desconocida	2	(1)	1	(1)	1	(1.1)
Otros	5	(2.7)	3	(3)	2	(2.2)

**N** = Número de pacientes.

\*Unidad de cuidado intensivo.

\*\*Otros: postoperatorios de cirugías ortopédicas, neoplasias.

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

La DM es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, tiene alto porcentaje de complicaciones derivadas del inadecuado control [11]; la tasa de mortalidad por todas las causas aumenta 1.6 veces en aquellos pacientes no adherentes, según reportes de estudios realizados en todo el mundo [24–25]. Incluso, en el ámbito de salud pública, algunos autores relacionan la utilización de la atención médica y la adherencia al manejo de la enfermedad, impactando así en los costos en salud [9,10,26,27]; sin embargo, hasta la fecha son pocos los estudios que han evaluado la adherencia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la asociación con desenlaces como mortalidad y hospitalizaciones por causa médica en nuestro país.

En este estudio se encontró dentro del año de medición de adherencia farmacológica en pacientes con DMT2, el requerimiento de hospitalización y la mortalidad fue similar entre

pacientes adherentes y no adherentes, lo cual contrasta con lo documentado en trabajos en los que el ingreso hospitalario y la necesidad de terapia intensiva difiere según la adherencia al manejo farmacológico de esta patología [6,28–30], sustentado en que la persona adherente, en la mayor proporción de los casos, logra un control metabólico óptimo, mientras que la no adherente desarrolla las complicaciones micro y macrovasculares que potencialmente comprometen la vida [23,31].

En el presente estudio no se hallaron diferencias en el requerimiento de hospitalización entre los dos grupos, lo cual puede explicarse por varias razones, uno la adherencia pudo haber cambiado en el tiempo entre la medición y el evento, de manera que los adherentes dejaron de serlo o bien los no adherentes pasaron a la otra categoría [32]. También puede estar relacionado con que la mayoría de los pacientes manejados en la Institución tienen mayor comorbilidad al tratarse de una entidad de referencia de alta complejidad.

Respecto la causa de hospitalización y UCI, en pacientes con DMT2 los estudios han mostrado que las principales corresponden a sepsis de tejidos blandos, el síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular y estados hipoglucémicos [33,34]; en este trabajo los resultados concuerdan con la literatura internacional [11,35], dejando ver que en el grupo no adherente predominan las complicaciones derivadas del curso natural de la enfermedad [28], mientras que entre los adherentes son derivadas de condiciones patológicas preexistentes no relacionadas directamente con DMT2 [24,32,36].

En datos reportados previamente se ha documentado que la mortalidad en pacientes con DM incrementa ante la no adherencia al tratamiento [7,25,29,37], en este trabajo fue similar entre los grupos. Al realizar el análisis por causa específica se documentó que entre los pacientes adherentes destacaban patologías no relacionadas con la historia natural de la diabetes mellitus, como por ejemplo procesos oncológicos [25,38].

Uno de los limitantes para la atención en salud en Colombia son los inconvenientes derivados de las negociaciones por parte de los prestadores de servicios de salud y las entidades promotoras de salud, provocando una movilización constante de los usuarios, comprometiendo la continuidad en el manejo y seguimiento de sus patologías [39–40]. Esto se evidenció en presente estudio, donde casi el 50 % de los encuestados no tuvieron continuidad de manejo en la Institución, lo cual compromete la adherencia y control de la enfermedad; en la mayoría de los casos por no autorización de las aseguradoras.

Este trabajo tuvo como principal limitación que la adherencia no fue evaluada periódicamente, perdiendo el registro del cambio que pudo tener en el tiempo y la relación con los desenlaces. También hubo sesgo, principalmente del recuerdo, pues en algunos casos no se conocía con exactitud la causa médica de la hospitalización. Adicionalmente, se tuvo pérdida en el seguimiento de varios pacientes que fueron sometidos a la medición inicial de adherencia, ya que solo se logró tener contacto e información de 187 participantes.

Como ventajas se tiene que es la primera descripción de desenlaces a un año después de la medición de la adherencia farmacológica, generando hipótesis para futuras investigaciones en las que se tengan en cuenta los cambios temporales de la adherencia para evaluar el efecto que tengan sobre la morbimortalidad de los pacientes con DMT2, siendo eje de intervenciones por parte del sistema de salud.

## Conclusiones

La DM es una enfermedad altamente prevalente con afección de diversos grupos poblacionales. Estudios previos han mostrado que los pacientes no adherentes al manejo de DM tienen peores desenlaces a largo plazo, incluyendo más hospitalizaciones y mortalidad. Este estudio confirma que las causas de mortalidad y hospitalización en los no adherentes están relacionadas con enfermedad cardiovascular e infecciones, principalmente, condiciones que pueden ser prevenibles logrando un adecuado control metabólico del paciente diabético.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación Valle del Lili, al Centro de Investigaciones Clínicas de esta institución, a los docentes y tutores a cargo de la guía y formación del semillero de investigación en endocrinología, y a los pacientes quienes amablemente participaron para continuar con el seguimiento de este estudio.

## Financiación

Este estudio fue financiado con recursos de la Fundación Valle del Lili.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369

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

- diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–22. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [2] González J. C., Walker J. H., Einarson T. R. Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2009;26(1):55–63. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892009000700009>
- [3] Howard Wild, B. S. Pharm Rp. The economic rationale for Adherence in the Treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Reports*. 2012;18(3):43–48.
- [4] Zare F., *et al.* Health-related quality of life and its associated factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *SAGE Open Medicine*. 2020(8):1–8. <https://doi.org/10.1177/2050312120965314>
- [5] Holman R., *et al.* 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *NEnglJMed* 2008;359:1577–89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- [6] Jha A. K., Aubert R. E., Yao J., Teagarden J. R., Epstein R. S. Greater adherence to diabetes drugs is linked to less hospital use and could save nearly \$5 billion annually. *Health Aff*. 2012;31(8):1836–1846. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.1198>
- [7] McAdam-Marx C., Bellows B. K., Unni S., *et al.* Determinants of glycaemic control in a practice setting: The role of weight loss and treatment adherence (The DELTA Study). *Int J Clin Pract*. 2014;68(11):1309–1317. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12502>
- [8] Krass I., Schieback P., Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: A systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(6):725–737. <https://doi.org/10.1111/dme.12651>
- [9] Breitscheidel L., Stamenitis S., Dippel F.-W., Schöffski O. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: a review paper. *J Med Econ*. 2009;13(1):8–15. <https://doi.org/10.3111/13696990903479199>
- [10] Asche C., LaFleur J., Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther*. 2011;33(1):74–109. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.019>
- [11] Khunti K., Seidu S., Kunutsor S., Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1588–1596. <https://doi.org/10.2337/dc16-1925>
- [12] Guzmán-Gómez G. É., Arce A., Saavedra H., *et al.* Adherencia al tratamiento farmacológico y control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. *Alad*. 2018;8(1). <https://doi.org/10.24875/ALAD.18000319>
- [13] Kubica A., Kosobucka A., Michalski P., Fabiszak T., Felsmann M. Self-reported questionnaires for assessment adherence to treatment in patients with cardiovascular diseases. *Med Res J*. 2018;2(4):115–122. <https://doi.org/10.5603/MRJ.2017.0015>
- [14] Giugliano D., Maiorino M. I., Bellastella G., Esposito K. Type 2 diabetes and cardiovascular prevention: the dogmas disputed. *Endocrine*. 2018;60(2):224–228. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1418-y>
- [15] Matthews D. R., Tsapas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5:216–18. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2008.035>
- [16] Mabel Maidana G., Mabel Maidana G. I., Lugo G. I., *et al.* Factores que determinan la falta de adherencia de pacientes diabéticos a la terapia medicamentosa. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2016;14(1):70–77. [https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)70-077](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)70-077)

- [17] Delamater D., M. A. Improving Patient Adherence. *Clinical Diabetes*. *Clin Diabetes*. 2006;24(2). <https://doi.org/10.2337/diaclin.24.2.71>
- [18] Lazo R. Y., Lores D. D. Impact of a pharmaceutical follow-up service implemented in type 2 diabetes mellitus patients. *Rev Cubana Farm*. 2011;45(2):226-234. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2011/rcf112h.pdf>
- [19] Fornos-Pérez J. A., Ferrer J. C., García-Rodríguez P., *et al.* La diabetes en España desde la perspectiva de la farmacia comunitaria: conocimiento, cumplimiento y satisfacción con el tratamiento. *Farm Comunitarios*. 2017;8(2):5-15. [https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.\(2016/Vol8\).002.02](https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.(2016/Vol8).002.02)
- [20] Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S53-S72. <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>
- [21] Asmelash D., *et al.* Knowledge, Attitude, and Practice towards Glycemic Control and Its Associated Factors among Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Diabetes Research*. 2019:1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/2593684>
- [22] Ramos Y., Morejón R., Cabrera Y., Herranz D., Rodríguez W. Adherencia terapéutica, nivel de conocimientos de la enfermedad y autoestima en pacientes diabéticos tipo 2. *Gac Médica Espirituana*. 2018;20(3):13-23. <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1498/pdf>
- [23] Farr A. M., Sheehan J. J., Curkendall S. M., Smith D. M., Johnston S. S., Kalsekar I. Retrospective Analysis of Long-Term Adherence to and Persistence with DPP-4 Inhibitors in US Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther*. 2014;31(12):1287-1305. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0171-3>
- [24] Kim, Y. Y., *et al.* Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Sci Rep* 8, 12190 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30740-y>
- [25] Currie C. J., Peyrot M., Morgan C. L., *et al.* The impact of treatment non-compliance on mortality in people with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2013;27(3):219-223. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.006>
- [26] Gibson T. B., Song X., Alemayehu B., *et al.* Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *Am J Manag Care*. 2010;16(8):589-600.
- [27] Balkhi B., *et al.* Oral antidiabetic medication adherence and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *BMJ Open*. 2019; 9 (7): e029280. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029280>
- [28] Feldman B. S., Cohen-Stavi C. J., Leibowitz M., *et al.* Defining the role of medication adherence in poor glycemic control among a general adult population with diabetes. *PLoS One*. 2014;9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108145>
- [29] Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S40-S52. <https://doi.org/10.2337/dc21-S004>
- [30] Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S7-S14. <https://doi.org/10.2337/dc21-S001>
- [31] Sabanayagam C., Liew G., Tai E. S., *et al.* Relationship between glycosylated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009;52(7):1279-1289. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1360-5>

- [32] J. S. H., H. C. K. Relationship between oral antihyperglycemic medication adherence and hospitalization, mortality, and healthcare costs in adult ambulatory care patients with type 2 diabetes in South Korea. *Med Care*. 2011;49(4):378–384. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7Dfrom=export%7B%7Ddid=L361619974%5Cnhttp://zp9vv3zm2k.search.serialssolutions.com/?sid=EMBASE%7B%7Dissn=00257079%7B%7Ddid=doi%7B%7Datitle=Relationship+between+oral+antihyperglycemic+medicat>.
- [33] Preis S. R., Mph S., Hwang S., *et al.* Trends in All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality among Women and Men with and without Diabetes in the Framingham Heart Study, 1950–2005. *Circulation*. 2009;119(13):1728–1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176>
- [34] Schaan B. D., de Figueiredo Neto J. A., Moreira L. B., *et al.* Diabetes and cardiovascular events in high-risk patients: Insights from a multicenter registry in a middle-income country. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127:275–284. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.021>
- [35] Al-Qerem W., *et al.* Exploring variables associated with medication non-adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLOS ONE* 2021;16(8): e0256666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256666>
- [36] Zhu V. J., Tu W., Rosenman M. B., Overhage J. M. Nonadherence to Oral Antihyperglycemic Agents: Subsequent Hospitalization and Mortality among Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:60–63. doi:10.3233/978-1-61499-564-7-60
- [37] Tancredi M., *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:1720–1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>
- [38] Hong, J.S., & Kang, H.C. (2011). Relationship Between Oral Antihyperglycemic Medication Adherence and Hospitalization, Mortality, and Healthcare Costs in Adult Ambulatory Care Patients With Type 2 Diabetes in South Korea. *Medical Care*, 49(4), 378–384. <http://www.jstor.org/stable/41103929>. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31820292d1>
- [39] Suárez-Rozo L. F., Puerto-García S., Rodríguez-Moreno\*, Lina María J. R. – M. La crisis del sistema de salud colombiano: una aproximación desde la legitimidad y la regulación \*. *Rev Gerenc Polít Salud*. 2017;16:34–50. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps16-32.cssc>
- [40] Carlos Andrés Merlano-Porras, Louri Gorbanev. Health system in Colombia: a systematic review of literature. *Rev Gerenc Polít Salud*, Bogotá. 2013;12(24):74–86. <http://www.scielo.org.co/pdf/rgps/v12n24/v12n24a05.pdf>.











# BOMBA DE INSULINA MINIMED™ 670G

CON TECNOLOGÍA SMARTGUARD™



## Revisión

# La osteoporosis, una enfermedad crónica asociada al envejecimiento: prioridad de salud pública

Javier Cabrera-Guerra <sup>1</sup>, Monique Chalem <sup>2</sup>, Miguel Ángel González  <sup>2</sup>,  
Ángela María Montoya Jaramillo <sup>3</sup> y Amanda Páez <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria (ACGG), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM), Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Departamento de Salud Pública, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Cabrera-Guerra J, Chalem M, González MA, Montoya Jaramillo AM, Páez Talero A. La osteoporosis, una enfermedad crónica asociada al envejecimiento: prioridad de salud pública. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e695. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.695>

Recibido: 12/Abril/2021

Aceptado: 22/Nov/2021

Publicado: 15/Dic/2021


## Resumen

**Objetivo:** teniendo en cuenta que con el aumento en la expectativa de vida de la población colombiana se prevé un incremento en las enfermedades crónicas que afectan a las personas mayores, el objetivo de este trabajo es contribuir en las estrategias de política pública para reconocer la osteoporosis, reducir el impacto de sus complicaciones en la salud y calidad de vida de las personas mayores y reducir la carga económica de esta enfermedad y sus complicaciones para los sistemas de salud.

**Método:** en los últimos años y desde la política pública, se vienen implementando los modelos MIAS o MAITE (Modelo de atención integral territorial) y sus rutas de atención que buscan integrar los agentes del sistema de salud para identificar precozmente las enfermedades crónicas como la osteoporosis, con el fin de promover estrategias de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación en beneficio de los pacientes y sus comunidades. Apoyándose en esta metodología de la política pública se busca reconocer la enfermedad y se plantean seis estrategias para lograr este propósito: 1) la osteoporosis debe ser enmarcada como una prioridad de salud pública; 2) se deben fortalecer los sistemas de información epidemiológica de la osteoporosis; 3) lograr mejoramiento del diagnóstico por medio de la adopción de FRAX y tecnologías como la densitometría ósea en los modelos de evaluación del riesgo; 4) para promover la equidad en salud se debe garantizar el acceso efectivo a medios diagnósticos y a tratamientos para la osteoporosis en todas las redes de atención; 5) fortalecer la autogestión y el entendimiento de la enfermedad por los pacientes; 6) fortalecer el recurso humano en salud, en gestión del conocimiento y en la innovación para la prestación de los servicios.

**Conclusiones:** tradicionalmente la osteoporosis, a pesar de tener una alta prevalencia en Colombia (33 %), es una enfermedad subdiagnosticada y poco tratada. Esto representa que su complicación, la fractura por fragilidad, sea frecuente, ocasionando altos costos directos e indirectos al sistema de salud que no han sido totalmente identificados. Fortalecer el diagnóstico, el registro y la ruta de atención en salud (RIAS) para esta enfermedad, redundará en beneficios para los pacientes y en una reducción de la carga de la enfermedad para el sistema de salud.

**Palabras clave:** osteoporosis, política pública, prioridad de salud.

 **Correspondencia:** Miguel Ángel González, Calle 100 # 19-61, oficina 401, ACOMM, Bogotá, Colombia.  
Correo-e: [magonzalezre@hotmail.com](mailto:magonzalezre@hotmail.com)

## Osteoporosis, a chronic ageing-associated disease: A public health priority

### Abstract

**Objective:** Taking into account that with the increase in the life expectancy of the Colombian population, an increase in chronic diseases that affect the elderly is foreseen; The objective of this work is to contribute public policy strategies to recognize osteoporosis, reduce the impact of its complications on the health and quality of life of older people and reduce the economic burden of this disease and its complications for health systems.

**Method:** In recent years and from public policy, the MIAS or MAITE (Territorial Comprehensive Care Model) models and their care routes have been implemented that seek to integrate the agents of the health system to identify chronic diseases such as osteoporosis early, in order to promote prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation strategies for the benefit of patients and their communities. Based on this methodology of public policy seeks to recognize the disease, six strategies are proposed to achieve this purpose: 1. Osteoporosis should be framed as a public health priority. 2. Epidemiological information systems for osteoporosis should be strengthened. 3. Achieve improved diagnosis through the adoption of FRAX and technologies such as bone densitometry in risk assessment models. 4. To promote health equity, effective access to diagnostic means and treatments for osteoporosis must be guaranteed in all care networks. 5. Strengthen self-management and understanding of the disease by patients 6. Strengthen human resources in health in knowledge management and innovation for the provision of services.

**Conclusions:** Traditionally osteoporosis despite having a high prevalence in Colombia (33%), is an underdiagnosed and poorly treated disease, this represents that its complication, fragility fracture is frequent, causing high direct and indirect costs to the health system that have not been fully identified. Strengthening the diagnosis, registration and health care pathway (RIAS) for this disease will result in benefits for patients and reduction of the burden of disease for the health system.

**Keywords:** Osteoporosis, public policy, health priority.

### Destacados

- En Colombia se estima que para el 2030 la cantidad de fracturas aumentará en un 70 %.
- Existe una alta carga socioeconómica generada por la osteoporosis y las fracturas por fragilidad, en el contexto colombiano actual.
- Es fundamental reconocer a la osteoporosis y las fracturas por fragilidad como una prioridad de salud pública.

## Introducción

Colombia ha logrado un aumento en la expectativa de vida. Hoy se alcanzan 76.2 años [1], una cifra acorde con muchos países y que ha de aumentar en los próximos años (Fig. 1). Sin embargo, de esta expectativa de vida se estiman en promedio 17 años de vida con discapacidad [2]. Esto ocasiona que en Colombia el 78 % de las personas mayores tengan enfermedades crónicas, en comparación con el 48 % de las personas entre 15 y 44 años. Cerca del 85 % de la población mayor padece más de una condición crónica de salud, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (60 %), la artritis-artrosis (25 %), la diabetes (18 %), la enfermedad isquémica (15 %) y la osteoporosis (12 %) [3]. En la medida en la que se envejece esta tendencia aumenta en

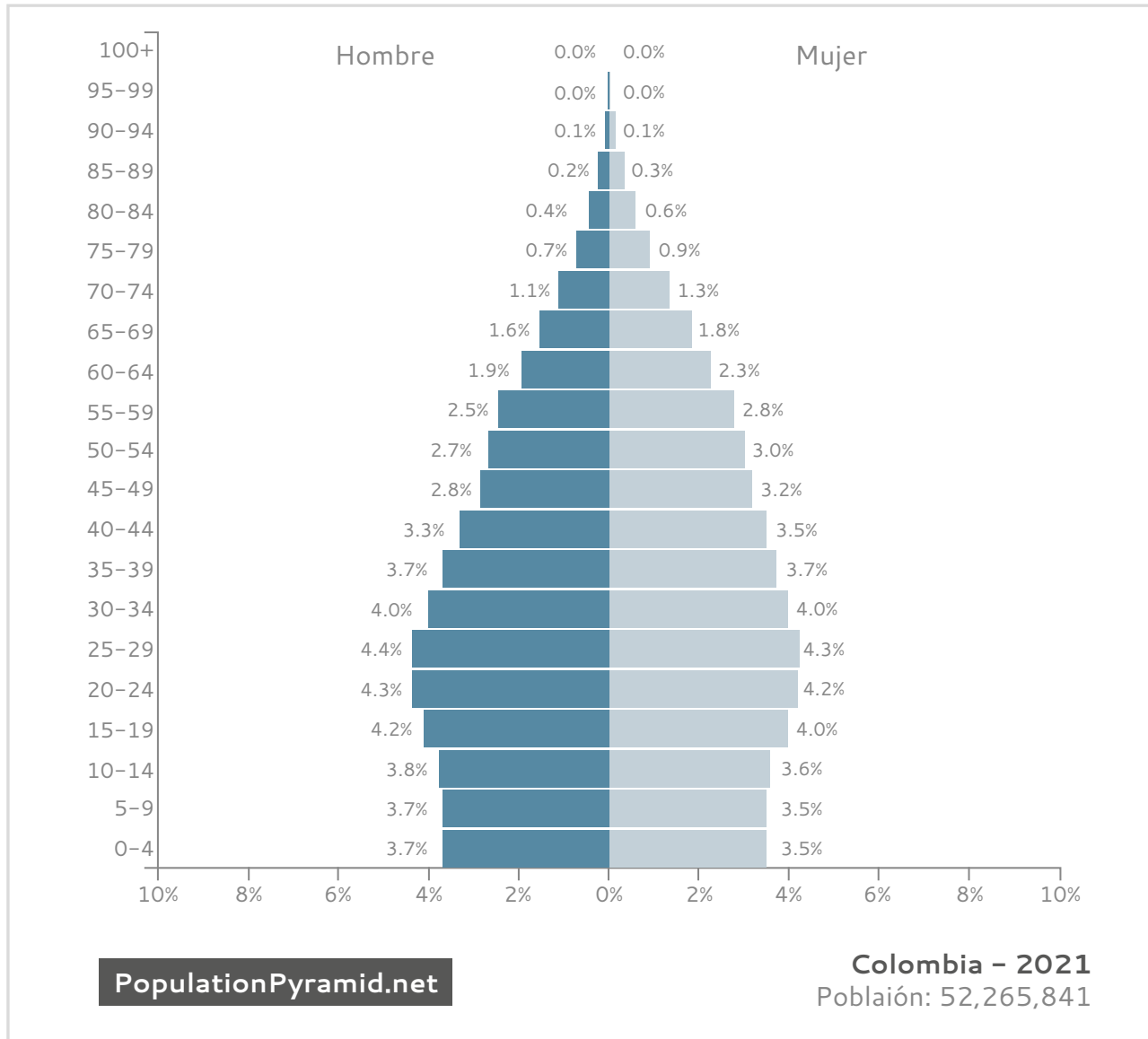
forma significativa y sostenida. Por lo anterior, los modelos de atención en salud en el mundo y en Colombia requieren un gran esfuerzo para comprender, tratar y mantener la población en las mejores condiciones, con acciones que controlen y disminuyan las complicaciones derivadas del envejecimiento.

Desde hace más de cinco años se han promovido, desde la política pública, los modelos integrales de atención en salud MIAS o MAITE [4], con sus rutas de atención que buscan alinear los diferentes agentes del sistema de salud en torno a las comunidades, los pacientes y sus familias. En esta vía se ha trabajado en diferentes enfermedades como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, y enfermedades infecciosas como el VIH, etc. Sin embargo, aún existe una alta necesidad insatisfecha en la atención de

enfermedades crónicas y silenciosas que van en aumento como la osteoporosis [5, 6-11].

Las Rutas Integrales de Atención en Salud (RIAS) son las herramientas y las guías para implementar modelos de gestión de riesgos exitosos, diseñados en torno al paciente y la comunidad [7]. Para implementarlas se requiere tecnología de baja complejidad atado a programas

de capacitación continua en hospitales, que pueden ser operados incluso por la medicina general. Un modelo implementado de esta manera permite potenciar la atención oportuna y de calidad en la localidad, evitando la referencia a servicios de alta complejidad que cada día colapsan por la sobredemanda y la creciente espiral ascendente de costos al sistema.



**Figura 1.** Pirámide poblacional Colombia 2021

**Fuente:** Pirámide poblacional Colombia 2021 (<https://www.populationpyramid.net/es/colombia/2021/>).

Es necesario trabajar en el desarrollo de modelos de gestión integral del riesgo para las enfermedades crónicas a todo nivel del territorio nacional. La carga socioeconómica de la osteoporosis en Colombia, que va en aumento, es un recordatorio de ello y de las falencias estructurales del sistema, reflejado en la inexistencia de rutas de atención, junto al desconocimiento de esta problemática [5, 8].

Estas falencias han sido evidenciadas en la publicación de Aziziyeh y colaboradores, quienes

en el análisis de las fortalezas y debilidades del sistema de salud en cuatro países de Latinoamérica (México, Brasil, Argentina y Colombia), utilizando un sistema de semaforización, ubican a Colombia con beneficios en algunos aspectos de su sistema de salud, pero con mucho por hacer en cuanto a las fuentes de información y ejecución de políticas públicas en torno a la salud, concretamente a la salud ósea (Tabla 1) [8].

**Tabla 1.** Tablero de control para la osteoporosis en Colombia

	Componentes	Variables	Descripción
	Carga de la enfermedad	Riesgo de fractura de cadera	Incidencia estandarizada por edad de fractura de cadera en mujeres
	Carga de la enfermedad	Riesgo de fractura	Fracturas totales en hombres y mujeres
	Carga de la enfermedad	Riesgo a 10 años	Probabilidad de fractura a 10 años (en mujeres de 65 años)
	Prestación de servicios	Tratamiento	Nivel de reembolso y disponibilidad de tratamientos para la osteoporosis
	Uso del servicio	Modelos de riesgo	Calculadora de riesgo de fracturas por fragilidad ósea
	Marco normativo / político	Formación especializada	La osteoporosis o la enfermedad metabólica de los huesos es una especialidad establecida
	Marco normativo / político	Apoyo de la sociedad civil	Presencia de organizaciones de apoyo a pacientes
	Prestación de servicios	Modelos de riesgo	Disponibilidad por país de modelos de riesgo específicos y guías de evaluación FRAX
	Prestación de servicios	Servicio de enlace	Prestación de servicios de enlace de fracturas
	Carga de la enfermedad	Prevalencia de la osteoporosis	Prevalencia de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas
	Carga de la enfermedad	Proyecciones de fracturas	Aumento del número de fracturas 2015-2030
	Marco normativo / político	Calidad de los datos	Datos disponibles tasas de fractura de cadera
	Marco normativo / político	Prioridad nacional de salud	La presencia del gobierno respalda la prioridad nacional de salud
	Marco normativo / político	Ruta de atención	Manejo en atención primaria
	Prestación de servicios	Disponibilidad de la densitometría ósea	Unidades disponibles de densitometría ósea
	Prestación de servicios	Acceso a la densitometría ósea	Nivel de reembolso y disponibilidad de densitometría ósea
	Prestación de servicios	Calidad de las guías	Calidad y alcance de las guías para la evaluación y tratamiento
	Prestación de servicios	Calidad de los indicadores	Presencia y uso de indicadores de calidad
	Uso del servicio	Brecha en el tratamiento	Proporción de alto riesgo de osteoporosis no tratada
	Uso del servicio	Tiempo de espera	Tiempo de espera promedio para cirugía de cadera

Fuente: Aziziyeh R., *et al.* (8)

### La osteoporosis

Es una enfermedad crónica, altamente prevalente y debilitante que genera una carga socioeconómica significativa para el sistema de salud [9,10]. Comparada a otros países de Latinoamérica, Colombia tiene una de las prevalencias más altas de la osteoporosis (33 %) y la más alta de fracturas vertebrales en

personas mayores de 70 años, la cual alcanza el 22 % [5].

Aunque tan solo en la población de mujeres de 50 años o más, se estima 1.6 millones de afectadas y 2.6 millones en la fase inicial de osteopenia, esta es una enfermedad silenciosa que se encuentra gravemente subdiagnosticada y subtratada en el país [11]. Esto es preocupante porque la osteoporosis es una enfermedad incapacitante

que reduce la expectativa de vida, afectando la productividad y la calidad de vida de aquellos que la padecen, sus familias y sus cuidadores [6,9,10]. De la alta carga socioeconómica que genera la osteoporosis y las fracturas por fragilidad (osteoporosis) en el contexto colombiano actual (2018), se estima que la mayor proporción de costos (37%) son indirectos, atribuibles a pérdidas en la productividad por ausentismo o presentismo laboral de los pacientes que sufren una fractura, seguido de los costos de hospitalización (28%) [5]. Estos últimos se asocian a gastos elevados para el manejo agudo de las fracturas, principalmente de vértebras, radio distal y cadera, siendo esta última la más costosa y la que mayor riesgo de morbilidad y mortalidad genera desde el corto plazo (1 año) [5,10,12]. Aun así se estima que menos del 20% de los pacientes reciben un tratamiento adecuado después de la fractura [5,8] para la osteoporosis como la enfermedad de base.

Si bien en Colombia existen deficiencias en la provisión de servicios en todo el espectro del cuidado, la alta proporción de costos por hospitalización y pérdida de productividad sugieren que el manejo está centrado en la atención de las fracturas y no en la enfermedad subyacente, la osteoporosis [5,8]. Por esta razón se enfrenta una situación crítica de salud pública que necesita ser visibilizada e intervenida urgentemente. De no cambiar la situación actual y teniendo en cuenta el previsto envejecimiento demográfico, se estima que para el 2030 la cantidad de fracturas aumentará en un 70% en el país [5,8]. Y no son solo apremiantes los costos directos por la utilización elevada de recursos en relación a las consecuencias de vivir con osteoporosis posterior a las fracturas, sino aquellos costos sociales indirectos y costos de oportunidad que afectan a los pacientes y al sistema de salud colombiano en general. Cabe resaltar que esta es una situación altamente regresiva, situando en mayor riesgo a poblaciones de los estratos socioeconómicos más bajos [9].

Por lo anterior, se considera que se deben promover dentro de las políticas de salud pública estrategias de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación integral a los pacientes con osteoporosis y las fracturas por fragilidad, en forma paralela a las demás enfermedades crónicas

y en el contexto del MAITE. Teniendo en cuenta el principio de equidad en salud plasmada en la política pública [7] y el proyectado envejecimiento acelerado de la población [13], esta es una situación que debe ser intervenida urgentemente para minimizar los impactos sociales y económicos. Se debe empezar por trabajar en reconocer la osteoporosis y las fracturas por fragilidad como una prioridad de salud pública, para guiar las intervenciones que mejorarán la disponibilidad de los servicios necesarios. Este tipo de abordajes deben implementarse a través de acuerdos interinstitucionales y comunitarios, con el concurso de los departamentos y municipios integrados bajo el liderazgo de las asociaciones médicas científicas, y con la participación de los diferentes actores del sistema nacional de salud para mejorar las condiciones de salubridad de la población.

A continuación, se plasman los puntos más importantes que se deben atender para lograr una gestión integral del riesgo para la osteoporosis en Colombia:

1. **La osteoporosis debe ser enmarcada como una prioridad de salud pública.** Las deficiencias en el marco técnico (data y vigilancia), político (leyes) y regulatorio (normatividad internacional) ahondan la carga de la osteoporosis, por lo que desarrollar acciones desde los diferentes frentes es necesario para atender a esta situación. Pero, ¿cómo iniciar este camino? Con concientización a través de la generación de data de la carga de la enfermedad en Colombia. Ha sido unánime la voz de prestadores y personal administrativo de salud al identificar la falta de conciencia acerca de la magnitud del impacto de la carga de la osteoporosis y las fracturas por fragilidad, como una de las principales causas raíz del problema. En la práctica esto se evidencia en un subdiagnóstico y en un diagnóstico tardío de la enfermedad cuando se presentan las fracturas, principalmente en cadera y vertebrales, siendo la carga financiera para el sistema mucho mayor. Por lo anterior, la generación de nueva evidencia debe ser socializada con todos los actores

del sistema, incluyendo el Gobierno para visibilizar ante él la osteoporosis como una condición que merece atención desde la salud pública.

A pesar de ser una enfermedad que afecta aproximadamente 10 mil personas nuevas cada año en Colombia y considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las epidemias de este siglo [11], la osteoporosis no ha sido reconocida como una prioridad de salud pública en Colombia que sea objeto de vigilancia por parte del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) y demás actores del sistema de salud.

2. **Se requiere fortalecer los sistemas de información epidemiológica de la osteoporosis en la actualidad.** El II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis, desarrollado por la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM), publicado en el año 2018, posibilitó la visualización de los datos y las cifras vigentes con respecto a esta patología en el país [11]. Dentro de las conclusiones se destaca la alta prevalencia que afecta una gran cantidad de la población, tanto hombres y mujeres con un riesgo aumentado de fracturas por fragilidad de cadera, muñeca y vertebras [11]. Otro estudio más reciente de carga de la enfermedad por Aziziyeh, *et al.* (2019) contribuye a visibilizar más la situación de la osteoporosis en Colombia respecto a otros países de la región, con proyecciones de la situación a 2030 [8]. Aunque las cifras son impactantes, dicho análisis se hizo a nivel del sistema de salud por lo que no es completamente representativo de las necesidades locales de municipios con diferentes niveles de desarrollo territorial.

En línea con lo anterior, es necesario un robusto trabajo inicial de caracterización poblacional y análisis situacionales de la oferta y acceso a los servicios, apalancado en los sistemas nacionales de información (Sivigila y RIPS) para el desarrollo de Rutas

Integradas de Atención en Salud (RIAS). De esta manera podrían implementarse modelos de atención sostenibles y de calidad para enfermedades crónicas de acuerdo con las condiciones específicas de cada contexto. Adicionalmente, es a partir de dicha información que puede hacerse una mejor estimación de la carga socioeconómica de la osteoporosis en la situación actual y proyectada a futuro. En este sentido será necesario unir esfuerzos desde la academia, el sector público y privado a nivel local, para establecer sistemas de información técnicamente aptos, eficientes, sostenibles y alineados con la política de salud.

3. **Mejoramiento del diagnóstico por medio de la adopción de FRAX y tecnologías como la densitometría ósea en los modelos de evaluación del riesgo.** La poca conciencia acerca de la carga de la enfermedad, atado a las deficiencias en política pública conlleva a la no priorización del diagnóstico y a una fragmentación del sistema para atenderlo, ya que no se tiende a verificar si la fractura se debe a la osteoporosis. Lo anterior se evidencia en que no se realiza el diagnóstico para la enfermedad con densitometría ósea (incluido en el Plan de Beneficios en Salud), ni el registro del código CIE 10 correspondiente en los registros médicos. Según el estudio de carga de la enfermedad de Aziziyeh *et al.* (2019), aunque el uso del FRAX ha aumentado en el país, por cada 10 pacientes diagnosticados solo 3 reciben un tratamiento adecuado para la osteoporosis [5,8]. Lo anterior puede deberse en parte a la carencia de concientización sobre la importancia de tratar esta enfermedad, las deficiencias en la orientación clínica y política acerca del uso adecuado de los recursos en salud para esta condición y, por otro lado, la escasa disponibilidad de tecnologías como la densitometría ósea (DXA) en el país o la idoneidad del personal en salud para hacer una adecuada interpretación

del examen [8]. Por esto, la adopción e implementación de las recomendaciones del II Consenso Colombiano y la elaboración de guías de práctica clínica en el manejo de osteoporosis es un punto de partida clave. Estas deben responder a múltiples factores en el contexto local como la capacidad infraestructural, el talento humano, la disponibilidad de recursos tecnológicos (como el FRAX y densitometría) y la capacidad operativa del sistema, de acuerdo con la orientación de la política de salud local.

4. **Para promover la equidad en salud se debe garantizar el acceso efectivo a medios diagnósticos y a tratamientos para la osteoporosis en todas las redes de atención.** Las redes de atención pueden ser variables dependiendo de los actores involucrados, sus procesos, su solidez financiera y las características de la población que transita esa ruta de atención (RIAS). Por lo tanto, así como es importante caracterizar los factores de riesgo de la población para la osteoporosis, es importante hacer un análisis del riesgo de deficiencias en el acceso a la disponibilidad de tratamientos y cuidado de salud, desde aspectos financieros, infraestructurales y administrativos. Solo un análisis de este tipo en la gestión del riesgo administrativa puede ofrecer una forma más efectiva al desarrollar planes de acción que atiendan de forma más precisa a la población, sin excluir a subgrupos, ahondando en sus inequidades en salud.
5. **Fortalecer la autogestión y el entendimiento de la enfermedad por los pacientes es fundamental.** El empoderamiento de los pacientes en autogestionar su proceso de enfermedad-salud tiene un impacto positivo en los resultados de salud y por ende ahorros financieros en el sistema según diversos estudios (incluyendo desde análisis de bases de datos poblacionales a modelos económicos). Visto desde la adherencia y persistencia al tratamiento, los resultados

en salud para la osteoporosis (ej.: tasa de fracturas) son significativamente mejores en los pacientes que toman un rol activo de su salud [14,15,16], lo cual puede traducirse en menores costos de atención.

Hoy por hoy no existe una representación clara del rol del paciente con osteoporosis en Colombia, pues no hay asociaciones de pacientes específicas para este tema. A través de la unión de esfuerzos desde la academia y los diferentes sectores, podría promoverse una mejor red de apoyo para los pacientes con osteoporosis que fomenten su educación sobre el autocuidado y el entendimiento de la enfermedad. De esta manera podrían tomar los pacientes un rol más activo en la toma de decisiones y la autogestión para potenciar la adherencia y los resultados en salud.

6. **Fortalecimiento del recurso humano en salud en gestión del conocimiento y la innovación para la prestación de los servicios.** La política de atención Integral en salud en Colombia y su modelo de atención para su implementación plantea la necesidad de realizar un esfuerzo en todo el territorio nacional para mejorar la capacidad resolutoria de los médicos generales y en general de todo el personal de salud. Las patologías crónicas, dentro de las cuales se encuentra la osteoporosis, requieren abordajes integrales y conocimiento actualizado para el diseño y operación de programas de salud con rutas de atención y coordinación de redes integrales de atención por patología desde el primer nivel de atención.

Adicionalmente, el modelo requiere innovación para mejorar el acceso de la población a los servicios de salud. Como punto de partida para la motivación en la autogestión del conocimiento hacia los objetivos en salud, esta innovación debe acompañarse de iniciativas de educación continuada e investigación.

El conocimiento del médico general en el diagnóstico temprano de osteoporosis,

sus factores de riesgo, tratamiento de la condición de salud, referencia y contra referencia del paciente diagnosticado en muy alto riesgo de fractura a los niveles de atención secundaria y terciaria para seguimiento y rehabilitación postfractura son indispensables para mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los costos de la atención derivados de esta patología. Por ejemplo para el año 2020 en Colombia existen trece instituciones que cuentan con programas multidisciplinarios de prevención secundaria de fracturas FSL, en un reciente estudio de Aziziyeh *et al.* (2019), realizado en cuatro países latinoamericanos, se encontró en el caso de Colombia una reducción de costos por hospitalización y ocurrencia de nuevas fracturas en los pacientes atendidos en estos programas FLS, que fue establecida en aproximadamente 3 millones de dólares para el año 2019 [17].

Asimismo, para la innovación y gestión del conocimiento, la generación de más investigación sobre el tema es necesario. Es importante representar los costos indirectos asociados como el impacto en la productividad de los cuidadores, el costo de cuidadores a corto y largo plazo, y el impacto financiero por la redistribución de roles sociales en el ingreso de los hogares en Colombia dependientes del adulto mayor [5]. Siendo la osteoporosis una condición altamente regresiva [9], no ahondar en aspectos cualitativos y costos indirectos asociado a las presiones ejercidas en las dinámicas sociales puede acrecentar más inequidades en salud, como en el caso de una mujer o un hombre que se fracture siendo el eje central de ingreso y cohesión familiar. Análisis económicos que consideren los impactos más allá de los costos directos de la atención e involucren una perspectiva social son importantes para generar una mayor conciencia sobre la importancia de mejorar la atención para pacientes con esta enfermedad. De igual manera, estudios cualitativos son necesarios para

hacer visible el costo humano y social de esta situación.

Con este documento se aporta al desarrollo de políticas públicas en salud que disminuyan el impacto de esta enfermedad en Colombia. A través de las diferentes acciones es importante vincular a la comunidad científica y médica a insistir en el diagnóstico, registro y tratamiento adecuado y oportuno para las personas que viven con osteoporosis, concientizar a la población colombiana y a la opinión pública sobre los riesgos y consecuencias de la osteoporosis y, finalmente, invitar al Gobierno nacional a que incluya la osteoporosis dentro de las enfermedades no transmisibles y prevenibles como una patología de interés en salud pública. Las políticas desarrolladas en este marco deben atender la integralidad de la ruta de atención del paciente con riesgo u osteoporosis; es decir, desde la prevención primaria, pasando por el diagnóstico y manejo terapéutico oportuno, racional y apropiado, al igual que considerar acciones enfocadas en la prevención secundaria y terciaria.

Una política nacional para el adecuado manejo de la osteoporosis debe idealmente construirse sobre registros robustos para la caracterización de la población. Como resultado pueden crearse programas más exitosos en la práctica, que atiendan a las necesidades reales de la población demostrando el compromiso y el valor agregado de la red de servicios en minimizar las inequidades sociales asociadas a la salud.

## Financiación

Los autores no recibieron recursos para la elaboración de este artículo.

## Conflictos de interés

Monique Chalem: miembro institucional Sección de Reumatología Fundación Santa Fe. Consulta de medicina prepagada y particular en consultorio de la Asociación Médica de los Andes, Bogotá. Asesora y conferencista de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Abbvie, AMGEN, Eli Lilly, Megalabs, Heel Colombia. Investigadora clínica adscrita al Centro de Investigación Uniendo; Miguel Ángel González: he sido conferencista,

asesor, *advisor* o consultor para AMGEN, Eli Lilly, Sanofi, MSD, Lafrancol, Roche, Procaps, Farma; Amanda Páez Talero: he recibido apoyo económico de laboratorio Amgen para asistencia a congresos y seminarios, y honorarios por asesoría en el desarrollo de temas de osteoporosis. He recibido apoyo económico de laboratorio Lilly para asistencia a seminarios en temas de osteoporosis. Javier Cabrera-Guerra: he sido conferencista para AMGEN, Sanofi, BIIB-Biogen, Tecnofarma, Nestlé; Ana María Montoya Jaramillo declara no tener conflictos de interés.

### Referencias

- [1] IndexMundi. Portal de datos, hechos y estadísticas en Colombia, año 2020. 2020. Disponible en: [https://www.indexmundi.com/colombia/life\\_expectancy\\_at\\_birth.html](https://www.indexmundi.com/colombia/life_expectancy_at_birth.html)
- [2] Portal discapacidadcolombia.com. Línea de base observatorio nacional de discapacidad. <http://www.discapacidadcolombia.com/index.php/estadistica>
- [3] Concha Fundación Saldarriaga. La vejez de hoy y del mañana en Colombia: Informe Alternativo de la Fundación Saldarriaga Concha al Comité DESC. 2017 abril 1.
- [4] Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS). Resolución (2626) de 2019. Por medio de la cual se modifica la Política de Atención Integral en Salud -PAIS, se adopta el Modelo de Acción Integral Territorial y se incorpora la misma en un solo documento. 2019. Disponible en: <https://consultorsalud.com/wp-content/uploads/2019/05/Proyecto-de-resoluci%C3%B3n-PAIS-MAITE-1.pdf>
- [5] Aziziyeh R., Amin M., Habib M., Garcia-Perlaza J., McTovich R. K., Lüdke A., *et al.* The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia and Argentina. *Journal of medical economics* (2019):1-7. <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0622-1>
- [6] International Osteoporosis foundation IOF. THE LATIN AMERICA REGIONAL AUDIT. Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012. 2012. Disponible en: [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012 Latin\\_America\\_Audit-ES\\_0\\_0.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012%20Latin_America_Audit-ES_0_0.pdf)
- [7] Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS). Política de Atención Integral en Salud (PAIS). 2016. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/modelo-pais-2016.pdf>
- [8] Aziziyeh R., *et al.* A scorecard for osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *Archives of Osteoporosis*. 2019.14;1:69. <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0622-1>
- [9] Londoño J., Valencia P., Santos A. M., Gutierrez L. F., Baquero R., Valle-Oñate R. Risk factors and prevalence of osteoporosis in premenopausal women from poor economic backgrounds in Colombia. *International journal of women's health*. 2013.5;425. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S45170>
- [10] García J., Guerrero E. A., Terront A., Molina J. F., Pérez C., Jannaut M. J. y cols. Costos de fracturas en mujeres con osteoporosis en Colombia. *Acta Médica Colombiana*. 2014. 39;1.
- [11] Medina A., Rosero O., Rueda P. N., Sánchez F., Chalem M., González M. A., *et al.* II Consenso Colombiano para el manejo de la osteoporosis postmenopausica. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(3):184-210. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.006>
- [12] Kanis, J. A., *et al.* A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004.35;2: 375-382. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.03.024>
- [13] Concha, Fundación Saldarriaga. Fedesarrollo. (2015). Misión Colombia Envejece: cifras, retos y recomendaciones. Bogotá, Colombia: Fundación Saldarriaga Concha.
- [14] Hiligsmann M., McGonan B., Bennett K., Barry M. and Reginster J. Y. The clinical and <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- economic burden of poor adherence and persistence with osteoporosis medications in Ireland. *Value in health*. 2012.15;5: 604–612. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.02.001>
- [15] Cho H., Byun J. H., Song I., Kim H. Y., Ha Y. C., Kim T. Y., Lee Y. K., Jang S. Effect of improved medication adherence on health care costs in osteoporosis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(30):e11470. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011470>
- [16] Patrick A. R., Schousboe J. T., Losina E., Solomon D. H. The economics of improving medication adherence in osteoporosis: validation and application of a simulation model. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011.96.9:2762–2770. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0575>
- [17] Aziziyeh R., García Perlaza J., Saleem N., Guiang H., Szafranski K., Rebecca K. McTavish. Benefits of fracture liaison services (FLS) in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina, *Journal of Medical Economics*. 2021.24;1:96–102. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1864920>



# SUS PACIENTES YA PUEDEN HACERLO SIN PINCHAZOS\*



 <p><b>Aumenta el tiempo dentro del rango<sup>1</sup></b></p>	 <p><b>Mejora la calidad de vida<sup>4</sup></b></p>
 <p><b>Reduce la hipoglucemia<sup>1,2</sup></b></p>	 <p><b>Disminuye las hospitalizaciones<sup>4,5</sup></b></p>
 <p><b>Disminuye el nivel de HbA1c<sup>3</sup></b></p>	 <p><b>Disminuye el ausentismo laboral<sup>4</sup></b></p>

Para más información escribanos a:  
[FreeStyleLibre.co@abbott.com](mailto:FreeStyleLibre.co@abbott.com)





  
**FreeStyle  
Libre**  
SISTEMA FLASH DE MONITOREO  
DE GLUCOSA

  
*life. to the fullest.®*  
**Abbott**

\* El escanear no requiere lancetas para los pinchazos rutinarios de la medición capilar, será necesario realizar una prueba de punción digital con un sistema de control de glucosa en sangre cuando los niveles de glucosa cambien rápidamente, o si los niveles de glucosa en líquido intersticial no se reflejan con precisión. FreeStyle, Libre y las marcas comerciales relacionadas son marcas de Abbott. Sistema Flash de monitoreo de glucosa FreeStyle Libre. 1. Bolinder J, Anlunda R, Geelhoed-Duijvestijn P, Krogher J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10057):2254-2263. 2. Haak T, Hanraah H, Ajan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Diabetes Ther*. 2017; 8(1): 55-73. 3. Yaron M, Rotman E, Aharon-Harane G, et al. Effect on flash glucose monitoring technology on glycaemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42(7):1178-1184. 4. Fokkert M, van Dijk P, Elders M, et al. Improved well-being and decreased 2- disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diab Res Care*. cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):389-397. Registro Invima 2017DM-0015791

## Revisión

# Manejo postyodo y postcirugía de enfermedad tiroidea benigna

Maria Gimena Mejía <sup>1</sup>, Luz Amaya Veronesi <sup>1</sup>, Rubén Fuentes <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital San José de Bogotá, Universidad Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Mejía MG, Amaya Veronesi L, Fuentes R. Manejo postyodo y postcirugía de enfermedad tiroidea benigna. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e668. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.668>

**Recibido:** 28/Marzo/2020

**Aceptado:** 26/Nov/2021

**Publicado:** 17/Dic/2021

## Resumen


**Objetivo:** realizar una revisión narrativa y un protocolo para el manejo postterapia de los pacientes hipertiroideos llevados a tratamiento definitivo.

**Métodos:** se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, SciELO, PubMed y Lilacs, sin limitación de año, en inglés o español y, posteriormente, un análisis de los artículos para realizar un protocolo de manejo.

**Discusión:** el hipertiroidismo primario es una condición que requiere manejo idealmente definitivo. Los medicamentos antitiroideos son una opción viable y no invasiva, pero con la desventaja de ser curativa solo en el 30 % de los casos y en casos de intolerancia, ausencia de respuesta o efectos secundarios; se requiere manejo definitivo con yodo radioactivo o cirugía. Sin embargo, hay evidencia divergente sobre las pautas de seguimiento posterior al manejo quirúrgico o postyodo, sin protocolos establecidos en muchas instituciones.

**Conclusiones:** se propone un protocolo con el fin de homogenizar el conocimiento y ser una guía para el manejo postterapia de los pacientes hipertiroideos llevados a tratamiento definitivo.

**Palabras clave:** hipertiroidismo, manejo definitivo, yodoterapia, cirugía.

 **Correspondencia:** Maria Gimena Mejía, Calle 10 #18-75, Hospital San José de Bogotá, Colombia.  
Correo-e: [gimenamejia@hotmail.com](mailto:gimenamejia@hotmail.com)

## Post-iodine and post-surgery management of benign thyroid disease

### Abstract

**Objective:** To carry out a narrative review and a protocol for the posttherapy management of hyperthyroid patients undergoing definitive treatment.

**Methods:** A search was made in the Medline, SciELO, PubMed and Lilacs databases, without limitation of year, in English or Spanish and, subsequently, an analysis of the articles was made in order to develop a management protocol.

**Discussion:** Primary hyperthyroidism is a condition that requires ideally definitive management. Antithyroid drugs are a viable and non-invasive option, but with the disadvantage of being curative in only 30% of cases and in cases of intolerance, absence of response or side effects; definitive management with radioactive iodine or surgery is required.

However, there is divergent evidence on follow-up guidelines after surgical or post-iodine management, with no established protocols in many institutions.

**Conclusions:** A protocol is proposed in order to homogenize knowledge and to be a guide for post-therapy management of hyperthyroid patients undergoing definitive treatment.

**Key words:** Hyperthyroidism, disease management, iodine, surgery.

### Destacados

- El hipertiroidismo requiere un manejo idealmente definitivo
- Los medicamentos antitiroideos son curativos solo en el 30 % de los casos y en casos de intolerancia, ausencia de respuesta o efectos secundarios se requiere manejo definitivo con yodo radioactivo o cirugía.
- Hay evidencia divergente sobre las pautas de seguimiento posterior al manejo quirúrgico o post-yodo, sin protocolos establecidos en muchas instituciones.

## Introducción

El hipertiroidismo primario es un trastorno caracterizado por una mayor síntesis y secreción de la hormona tiroidea, cuya etiología más común es la enfermedad de Graves, seguida por el bocio multinodular tóxico (BTM) y el adenoma toxico [1].

La prevalencia de hipertiroidismo manifiesto varía de 0.2 % a 1.3 % a nivel mundial [2]. En la encuesta nacional de salud y nutrición de los Estados Unidos de 2002 (NHANES III) se detectó hipertiroidismo manifiesto en el 0.5 % de la población general, mientras que el 0.7 % tenía hipertiroidismo subclínico, con una prevalencia general estimada en 1.2 % [3]. En Latinoamérica la prevalencia aproximada es de 2.2 % para el hipertiroidismo manifiesto y del 3.9 % para el hipertiroidismo subclínico [4].

El tratamiento puede realizarse con farmacoterapia, yodo radioactivo o cirugía. Los medicamentos antitiroideos son una opción viable y no invasiva que ayuda a restaurar el estado eutiroideo, sin embargo, es curativo solo en el 30 % de los casos de enfermedad de Graves y en menos del 10 % de BTM y adenoma toxico [5].

En pacientes con enfermedad de Graves se ha reportado una alta tasa de recurrencia que varía del 40 % al 60 %, según la literatura [6,7], y para pacientes con bocio multinodular hasta del 95.1 % [8], adicionalmente del 5 % al 13 % presentan reacciones adversas menores, incluyendo prurito, artralgias e intolerancia gastrointestinal. Entre el 0.1 % y 0.3 % de los pacientes pueden presentar agranulocitosis, el 0.1 % a 0.2 % hepatotoxicidad y en raras ocasiones cuadros de vasculitis de vaso pequeño y lupus inducido por medicamentos [1], por lo cual, la mayoría de los pacientes requieren manejo definitivo con yodo o cirugía.

Existen guías de práctica clínica y pautas conocidas sobre qué tratamiento elegir y su dosificación; sin embargo, se ha encontrado evidencia divergente sobre las pautas de seguimiento posterior a un manejo ya sea quirúrgico o postyodo, por lo que el objetivo del presente artículo es realizar una revisión narrativa del manejo posterior a yodo o cirugía, y proponer un protocolo que permita homogenizar el conocimiento y sirva de guía para el manejo postterapia de los pacientes hipertiroides llevados a tratamiento definitivo con radioyodo (RAI) o

cirugía para reducir la probabilidad de efectos adversos como orbitopatía tiroidea, aumento de peso postterapia, hipocalcemia, ingresos a urgencias por hipotiroidismo severo entre otros.

## Métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Scielo, pubmed y LiLaCS, sin limitar los años de búsqueda, en el idioma inglés o español con los términos “*hyperthyroidism*” AND “*post iodine*” OR “*post surgery*”, “*hyperthyroidism*” AND “*treatment*” OR “*management*” y su traducción al español con base en el Medical Subject Heading (MeSH) y, posteriormente, se realizó la lectura y análisis de los artículos con el objetivo de realizar una revisión narrativa y proponer un algoritmo práctico de manejo posterior al tratamiento con yodo (RAI) o cirugía en pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo primario.

## Tratamiento con yodo

El RAI induce daño tisular extenso, lo que resulta en la ablación de la tiroides en 6 a 18 semanas posterior a su aplicación [9], el yodo es absorbido por el transportador de yoduro de la tiroides, de la misma manera que el yodo natural, y se procesa de manera similar; la partícula B destruye la célula folicular, lo que conduce gradualmente a la reducción del volumen y al control de la tirotoxicosis [10].

Se han descrito varios factores que afectan el desenlace en pacientes tratados con yodo, con menor probabilidad de éxito en hombres jóvenes, con T4 muy elevado, con bocios de mayor tamaño y menor captación en la gammagrafía preyodo [11].

Posterior a su aplicación, algunos pacientes mantienen niveles circulantes de hormona tiroidea elevados durante meses, pero en su mayoría se describe que el hipotiroidismo se instaura aproximadamente en 4 a 16 semanas [12].

En un estudio realizado por Tamanga *et al.* [13] se evaluó el comportamiento de hormonas tiroideas postyodo, encontrando que las concentraciones séricas de T4 son relativamente estables hasta el día 10 y luego disminuyen gradualmente, con aumentos mínimos de T4

sérica en los días 3 y 8; de igual forma, la T3 sérica aumenta mínimamente en el día 3 ( $p > 0.5$ ). En otros estudios se ha encontrado disminución significativa en los niveles de T3, con una media de 1.9 ng/ml a 1.4 ng/ml posterior a los 12 días postyodo (IC 95 %  $P < 0.05$ ) [14].

Sin embargo, existen variaciones importantes interindividuales identificando tres grupos diferentes de respuesta [15], el primero con aumento temprano de la hormona tiroidea en las primeras 24 a 48 horas ( $P \sim 0.05$ ); el segundo con un aumento tardío y mayor de la hormona en el día 10, y la mayoría de los pacientes sin aumento significativo de la misma [12]. No se han descrito características específicas de los pacientes que permitan predecir el comportamiento individual posterior a la aplicación de yodo, sin embargo, se ha documentado relación con el tamaño de la glándula tiroides, dado que los pacientes con glándula más pequeña tienen un aumento mínimo o nulo en las concentraciones de hormona tiroidea posterior a yodoterapia [13].

Actualmente, se considera que la mayoría de los pacientes responden a la terapia con yodo con normalización de las pruebas de función tiroidea y una mejoría de los síntomas clínicos en 4 a 8 semanas. El hipotiroidismo puede ocurrir a partir de las 4 semanas, 40 % de pacientes lo desarrollan a las 8 semanas y  $> 80$  % a las 16 semanas en enfermedad de Graves [16] en bocio multinodular se han descrito tasas del 36 % a los 3 a 6 meses ( $P = 0.479$ ) [17].

El hipotiroidismo que ocurre en los primeros 6 meses puede ser transitorio o permanente; el permanente ocurre en al menos 80 % de los pacientes [18]. El 90 % de los que son tratados por enfermedad de Graves pueden experimentar una fase hipotiroidea central transitoria en una media de  $62.8 \pm 5.1$  días después del tratamiento con  $I^{131}$ , que persiste en promedio durante  $24.7 \pm 2.4$  días ( $P < 0.05$ ), sin ser predictiva del resultado final del tratamiento [19]. Ocasionalmente, hay un empeoramiento del hipertiroidismo en las primeras 2 semanas después del tratamiento con yodo, causado por tiroiditis postradiación, que también puede causar dolor, sensibilidad y edema; y eventualmente la tiroiditis puede llegar a causar crisis tirotóxica que ocurre 3 a 20 días después de la administración de  $I^{131}$  [20,21].

Estos cambios pueden encontrarse rápidamente o hasta 2 a 6 meses después de la yodoterapia, por lo que el inicio del reemplazo de la T4L debe determinarse por los resultados de las pruebas de función tiroidea, los síntomas clínicos y el examen físico [22].

En cuanto a los medicamentos antitiroideos, se ha descrito que su administración tiene un efecto radioprotector, por lo que el pretratamiento con medicación tirostática reduce la vida media efectiva y la absorción del radioyodo, lo que se puede traducir en mayor tasa de fracaso al tratamiento [23].

En un meta-análisis realizado por Walter *et al.* [24] se encontró que cuando se administran los medicamentos antitiroideos la semana anterior o posterior al radioyodo aumentan las tasas de fracaso, sin embargo, reduce la frecuencia de hipertiroidismo bioquímico y clínico en las semanas posteriores al tratamiento, por lo que en los estudios realizados por Sabri *et al.* y Kartamihardja *et al.* se recomienda suspender los medicamentos antitiroideos al menos 4 días antes del radioyodo; otros autores sugieren entre 3 y 7 días antes [25], sin embargo este intervalo de tiempo permanece controversial [26,27].

Teniendo en cuenta lo anterior se ha revisado la literatura en búsqueda de una pauta de tratamiento postyodo encontrando que:

- Se recomienda suspender medicamentos antitiroideos al menos 5 a 7 días antes de aplicación de yodo [28].
- El momento óptimo para la primera medición de T4L es entre 4 a 6 semanas posteriores a la terapia con RAI [29], con lo cual se define el inicio de levotiroxina.
- Los betabloqueadores deben reducirse gradualmente cuando T4 libre y T3 total hayan regresado al rango de referencia [30].
- Se recomienda realizar seguimiento con T4 libre y TSH a intervalos de cuatro a seis semanas, con lo cual se define aumento o disminución de dosis de levotiroxina [22].
- Si el paciente logra estabilidad en niveles de hormonas tiroideas durante 6 meses consecutivos, se recomienda continuar

medición de TSH sérica a intervalos de 6 a 12 meses [16].

- Si el paciente tiene hipertiroidismo persistente, la monitorización de las pruebas de tiroides debe continuar a intervalos de cuatro a seis semanas mientras se planifica una terapia adicional [16].
- Cuando el hipertiroidismo persiste después de 6 meses desde de la terapia con RAI, se sugiere el retratamiento con RAI [31].

## Cirugía

El manejo quirúrgico del hipertiroidismo primario tiene potenciales ventajas, pues el tratamiento es rápido, proporciona tejido para el examen histológico, produce una cura inmediata para el estado hipertiroideo, hace posible la maternidad casi de inmediato y evita los posibles riesgos a largo plazo del yodo radioactivo. De igual forma, se deben tener en cuenta los potenciales riesgos y desventajas de este procedimiento, entre ellos: que la enfermedad puede persistir o recurrir si se elimina tejido insuficiente; adicionalmente, se debe tener en cuenta la necesidad de anestesia general con sus riesgos inherentes, las secuelas estéticas como la cicatriz cervical, el potencial riesgo de hipocalcemia, posibles complicaciones infecciosas derivadas del procedimiento quirúrgico, lesiones del nervio laríngeo recurrente y del nervio laríngeo superior, y la necesidad de un reemplazo de hormona tiroidea de por vida [32].

Por lo anterior, las guías ATA (*American Thyroid Association*) recomiendan la tiroidectomía como tratamiento de elección si se planea un embarazo en menos de 6 meses, en casos de compresión sintomática o bocios grandes (mayor a 80 g); absorción relativamente baja de RAI, si se documenta o sospecha malignidad asociada, pacientes con nódulos tiroideos grandes (>4 cm, o si son no funcionantes o hipofuncionantes) y pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa [15].

En cuanto a la técnica utilizada, se ha descrito que la tiroidectomía total tiene un riesgo de recurrencia del 0 % (P=0.0001), mientras que la tiroidectomía subtotal tiene tasas de persistencia

o recurrencia de hipertiroidismo a los 5 años hasta del 8 % ( $P < 0.05$ ), por lo que actualmente se recomienda realización de tiroidectomía total [33].

Durante el procedimiento quirúrgico, tanto la manipulación de la glándula tiroidea, como el estrés metabólico generado por la tiroidectomía o por efecto de los anestésicos pueden llevar a una tormenta tiroidea que se presenta como agitación o depresión del sistema nervioso central, disfunción cardiovascular, fiebre e hipertiroidismo [34]; por ende, lo ideal es llevar a cirugía una vez el paciente se encuentre eutiroideo.

La solución preoperatoria de yoduro de potasio, solución saturada de yoduro de potasio o solución de Lugol debe usarse antes de la cirugía en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves [35]. Este tratamiento es beneficioso porque disminuye el flujo sanguíneo de la tiroidea, la vascularización y la pérdida de sangre intraoperatoria durante la tiroidectomía [36], reduciendo el estrés metabólico resultante y el riesgo de tormenta tiroidea.

La incidencia de hipoparatiroidismo permanente después de la cirugía es inferior al 2 %. La hipocalcemia postoperatoria transitoria ocurre hasta en el 50 % de los casos después de la tiroidectomía ( $P < 0.01$ ) [37]. Los niveles de calcio alcanzan sus valores más bajos aproximadamente a las 37 a 72 horas después de la operación ( $P = 0.001$ ) [38], por lo cual es de vital importancia realizar mediciones de calcemia a las 6 y 12 horas posterior al procedimiento [39] y adicionar suplementación postoperatoria de calcio previo al egreso hospitalario [40].

Es importante tener en cuenta que la tiroidectomía no resuelve inmediatamente la tirotoxicosis, dado que la vida media de la tiroxina es de 7 a 8 días; sin embargo, dependiendo del tipo de procedimiento realizado (parcial o total), las tiamidas pueden suspenderse en el postquirúrgico inmediato, teniendo en cuenta que por su mecanismo de acción, ya no son necesarias una vez que se extrae la glándula [41].

Los betabloqueadores generalmente se pueden disminuir gradualmente durante las primeras 2 semanas [42] después de la cirugía, sin embargo, por la liberación intraoperatoria de grandes cantidades de hormona tiroidea, su uso en el postquirúrgico

inmediato es necesario. Adicionalmente, el hipotiroidismo ocurre dentro de pocos días posterior a la tiroidectomía, en comparación con un retraso de 4 a 6 meses con la terapia con yodo radiactivo [43].

Si bien no existen guías de manejo postoperatorio en enfermedad tiroidea benigna, se han realizado estudios que dan recomendaciones sobre el momento óptimo para la realización de paraclínicos y cuándo iniciar manejo.

En el estudio de Schäffler *et al.* [19] recomiendan iniciar el reemplazo con levotiroxina previo al egreso hospitalario y medir la TSH y T4L entre 6 y 8 semanas después de la cirugía para ajustar la dosis y mantener la TSH en el rango de referencia óptimo (TSH: 1–2 mU / L).

Se debe tener en cuenta que la frecuencia del hipotiroidismo depende del tamaño del remanente quirúrgico. Para los pacientes con enfermedad de Graves o bocio multinodular tóxico que tuvieron tiroidectomía total, se debe iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea (T4) antes del egreso hospitalario a dosis de 1.6 mcg / kg / día [44].

Si el paciente se encuentra hipertiroideo al momento de la cirugía, el inicio de levotiroxina debe retrasarse hasta que los niveles de T4 se encuentren dentro del rango normal; por lo que se debe tener en cuenta la vida media de la tiroxina (1 semana) antes de iniciar suplencia. En estos casos, los betabloqueadores deben mantenerse y esperar para el inicio de hormona tiroidea [45].

Los pacientes mayores y aquellos con enfermedad coronaria o factores de riesgo coronario deben ser tratados con 20 % menos de la dosis de reemplazo completa calculada y ajustar a intervalos de 6 semanas [32]. En estos pacientes se recomienda:

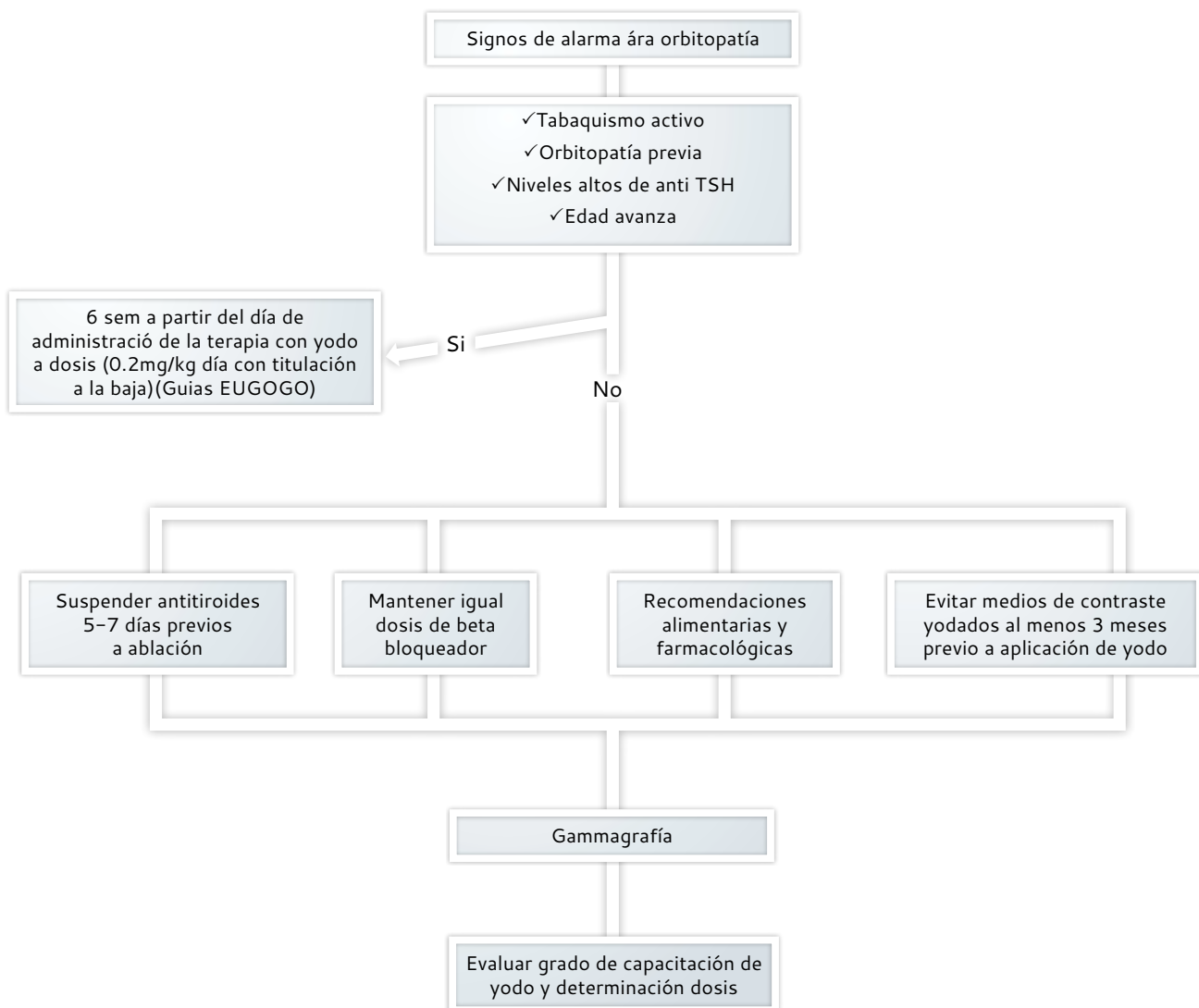
- Suspender manejo con medicamentos antitiroideos al momento de la tiroidectomía [46].
- Iniciar previo al egreso levotiroxina a dosis de 1.6 mcg/ kg/día, teniendo precaución con pacientes de edad avanzada, en quienes se disminuye 20 % de la dosis calculada [47].
- Si el paciente persiste hipertiroideo a las 24 horas POP se debe esperar 1 semana antes de iniciar suplencia con levotiroxina [16].

- Los betabloqueadores se pueden disminuir gradualmente durante las primeras 2 semanas después de la cirugía [48].
- Los estudios de función tiroidea se obtienen de 6 a 12 semanas después de la operación [48].
- Los ajustes de dosis se realizan de 12.5 mcg a 25 mcg para lograr una meta TSH de 1.0 IU / ml a 2.0 IU / ml [49].
- Iniciar suplencia con 1500 mg de calcio elemental y 400 UI de vitamina D como

profilaxis durante POP, con evaluación de niveles de calcio, fósforo, 25-oh vitamina D una semana después del procedimiento [50].

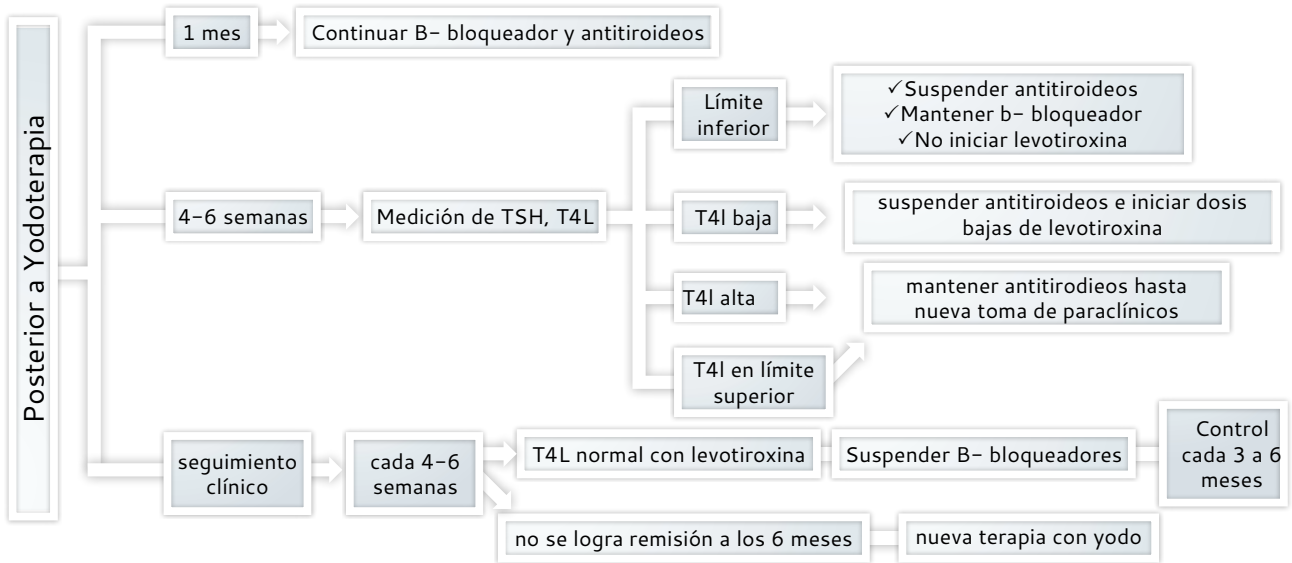
### Protocolo propuesto

Teniendo en cuenta la información encontrada en la literatura, se propone un protocolo antes y después del manejo definitivo con yodo o cirugía (figuras 1, 2, 3 y 4):

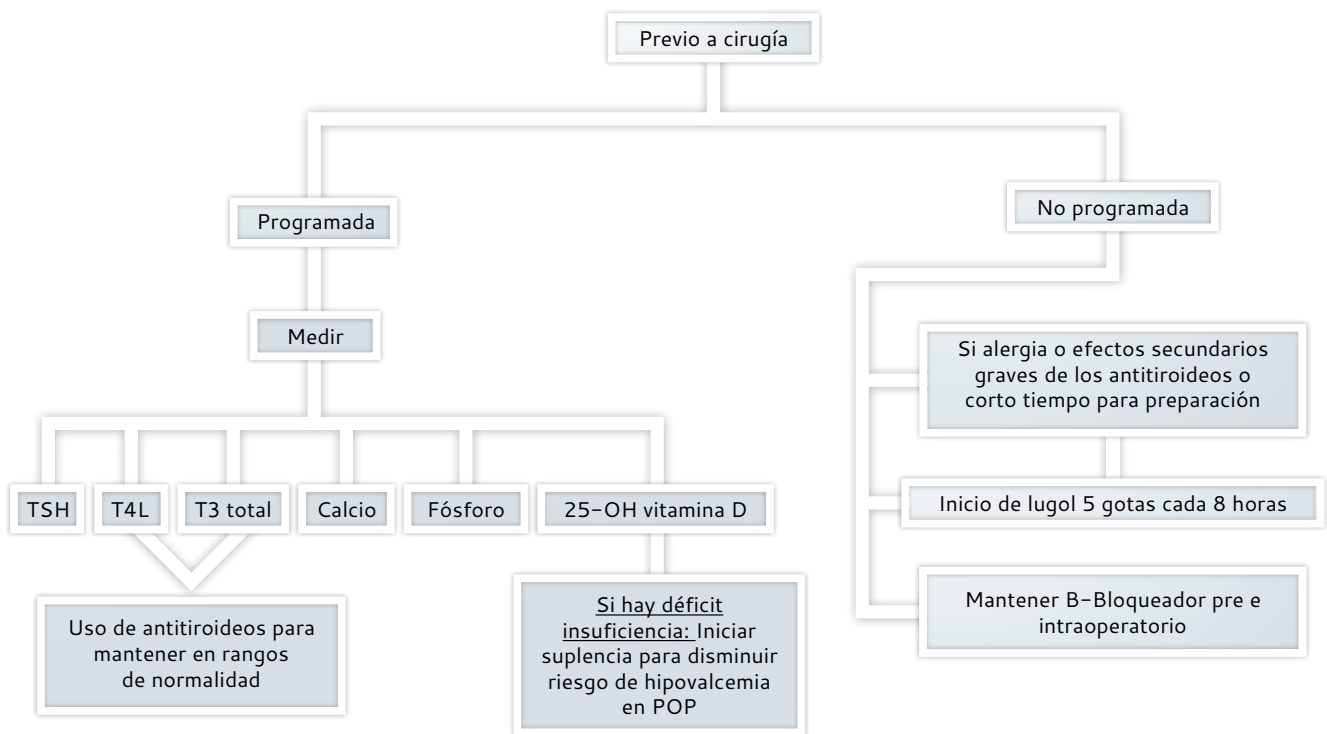


**Figura 1.** Algoritmo propuesto para el manejo de los pacientes con hipertiroidismo primario antes de la terapia con yodo

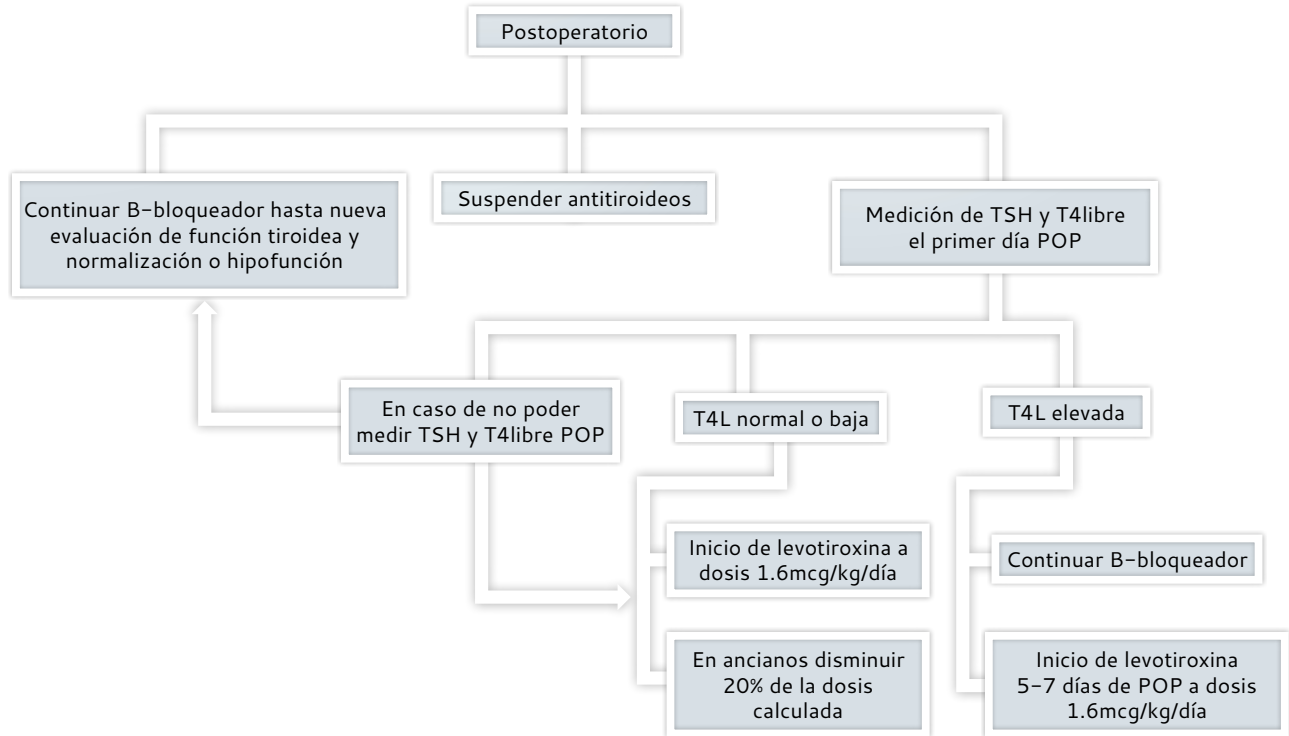
**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 2.** Algoritmo propuesto para el manejo de los pacientes con hipertiroidismo primario después de la terapia con yodo  
**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 3.** Algoritmo propuesto para el manejo de los pacientes con hipertiroidismo primario antes de manejo quirúrgico  
**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 4.** Algoritmo propuesto para el seguimiento y manejo de los pacientes con hipertiroidismo primario después del procedimiento quirúrgico

**Fuente:** elaboración propia.

## Conclusión

Tanto el tratamiento con yodo como la tiroidectomía total son opciones válidas y efectivas para el manejo del hipertiroidismo primario. Es relevante tener claro qué medidas tomar, cuándo realizar paraclínicos y cómo manejar los medicamentos antes y después del tratamiento definitivo, por lo que el protocolo propuesto sirve de guía para mejorar el abordaje, disminuir reacciones adversas relacionadas y aclarar dudas inherentes al seguimiento de estos pacientes.

## Financiación

Los autores no recibieron recursos para la elaboración de este artículo

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

- [1] De Leo, Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016; 388: 906–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
- [2] Taylor P. N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J. H., Dayan C. M., *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14: 301–16. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- [3] Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D., Hannon W. H., Gunter E. W., Spencer C. A., *et al.* Serum TSH T(4) and thyroid antibodies in the United States population: NHANES III. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87:489–99. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
- [4] Chaves W. Amador D. Tovar H. Prevalencia de la disfunción tiroidea en la población

- adulta mayor de consulta externa. *Acta Med. Colomb.* 2018; 43 (1): 24–30. <https://doi.org/10.36104/amc.2018.762>
- [5] Klein I., Becker D. V., Levey G. S. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med.* 1994; 121:281–88. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00010>
- [6] Topping O., Tallstedt L., Wallin G., Lundell G., Ljunggren J. G., Taube A., *et al.* Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81(8):2986–93. <https://doi.org/10.1210/jc.81.8.2986>
- [7] Boelaert K. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs: current perspectives. *Thyroid.* 2010;20:943–46. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1654>
- [8] Van Soestbergen M. J., Van der Vijver J. C., Graafland A. D. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.* 1992;15(11):797–800. <https://doi.org/10.1007/BF03348807>
- [9] Franklyn J. A. The management of hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330(24):1731–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406163302407>
- [10] Mumtaz M., Lin L. S., Hui K. C., Mohd Khir A. S. Radioiodine I-131 for the therapy of graves' disease. *Malays J. Med. Sci.* 2009;16(1):25–33.
- [11] Alexander E. K., Larsen P. R. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(3):1073–7. <https://doi.org/10.1210/jc.87.3.1073>
- [12] Aljenaee K., Ali S., Cooke J., Phelan N., Pazderska N., Healy L. Early and More Frequent Monitoring of Thyroid Function Tests (TFT) Post-RAI Could Be Clinically Beneficial. *J. Endocr. Soc.* 2019;3:592. <https://doi.org/10.1210/js.2019-MON-592>
- [13] Tamagna E. I., Levine G. A., Hershman J. M. Thyroid-hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *J. Nucl. Med.* 1979;20:387–91.
- [14] Kreisig T., Abenhardt W., Mann K., Kirsch C. M., Moser E. Early changes in thyroid hormones following radioiodine therapy of hyperthyroidism with reference to etiology and accompanying medication. *Klin Wochenschr.* 1989;67(7):386–92. <https://doi.org/10.1007/BF01711266>
- [15] Uy H. L., Reasner C. A., Samuels M. H. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am. J. Med.* 1995; 99:173–79. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80137-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80137-5)
- [16] Ross D., Burch H., Cooper D. S., Greenlee M. C., Laurberg P., Maia A. L., *et al.* American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26 (10): 1343–421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [17] Ahmad T., Khoja A., Haroon N., Ashfaq M. A. Outcome of radioactive iodine therapy in Toxic Nodular Goiter in Pakistan. *Pak. J. Med. Sci.* 2018; 34(5): 1146–51. <https://doi.org/10.12669/pjms.345.15244>
- [18] Mandel S. Larsen P. R. Davies T. F. (2011). Thyrotoxicosis. En: Williams. *Tratado de endocrinología* (pp. 362–405). España: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0324-5.00012-2>
- [19] Schäffler A. Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010;107(47):827–34. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0827>
- [20] Franklyn J. A. The management of hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1994;330(24):1731–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406163302407>

- [21] Shafer R. B., Nuttal F. Q. Thyroid crisis induced by radioactive iodine. *J. Nucl. Med.* 1971; 12:262–64.
- [22] Sheehan M., Doi S. Transient Hypothyroidism after Radioiodine for Graves' Disease: Challenges in Interpreting Thyroid Function Tests. *Clin Med Res.* 2016; 14(1): 40–5. <https://doi.org/10.3121/cmr.2015.1297>
- [23] Oszukowska L., Knapska M., Lewiński A. Effects of drugs on the efficacy of radioiodine (<sup>131</sup>I) therapy in hyperthyroid patients. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6(1): 4–10. <https://doi.org/10.5114/aoms.2010.13499>
- [24] Walter M. A., Briel M., Christ-Crain M., Bonnema S. J., Connell J., Cooper D. S., *et al.* Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2007;334:514. <https://doi.org/10.1136/bmj.39114.670150.BE>
- [25] Smith T., Hegedus L. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;20;375(16):1552–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
- [26] Sabri O., Zimny M., Schulz G., Schreckenberger M., Reinartz P., Willmes K., *et al.* Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:1229–33. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5588>
- [27] Kartamihardja A. H., Massora S. The Influence of Antithyroid Drug Discontinuation to the Therapeutic Efficacy of (<sup>131</sup>I) in Hyperthyroidism. *World J. Nucl. Med.* 2016;15(2):81–4. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.167584>
- [28] Mijnhout G. S., Franken A. A. M. Antithyroid drug regimens before and after <sup>131</sup>I-therapy for hyperthyroidism: evidence-based? *Neth. J. Med.* 2008;66(6):238–41.
- [29] Stan M. N., Durski J. M., Brito J. P., Bhagra S., Thapa P., Bahn R. S. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid.* 2013; 23:620–25. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0258>
- [30] DeGroot L. J. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease. *Endotext* (internet). 2016. Consultado 22 Jul 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285548>
- [31] Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M. C., Gough S. C., Franklyn J. A. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism Prognostic Factors for Outcome. *JCEM.* 2001; 86(8): 3611–17. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7781>
- [32] Leech N. J., Dayan C. M. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin. Endocrinol.* 1998;49:273–80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00558.x>
- [33] Wilhelm S. M., McHenry C. R. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World J. Surg.* 2010; 34: 1261–64. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0337-3>
- [34] Sadler G. P., Clark O. H., Van Heerden J. A., Farley D.R. (1999). Thyroid and parathyroid. En: *Schwartz Principles of surgery.* (pp. 1661–713). New York: McGraw-Hill.
- [35] Alsanea O., Clark O. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. *Endocrinol Metab Clin. North Am.* 2000;29(2):321–35. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70134-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70134-1)
- [36] Rangaswamy M., Padhy A. K., Gopinath P. G., Shukla N. K., Gupta K., Kapoor M. M. Effect of Lugol's iodine on the vascularity of thyroid gland in hyperthyroidism. *Nucl. Med. Commun.* 1989;10(9):679–84. <https://doi.org/10.1097/00006231-198909000-00007>
- [37] Pattou F., Combemale F., Fabre S., Carnaille B., Decoux M., Wemeau J. L. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J. Surg.* 1998;22:718–24. <https://doi.org/10.1007/s002689900459>

- [38] Lo C. Y., Luck J. M., Sidney C. T. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg.* 2002;236(5):564–9. <https://doi.org/10.1097/00000658-200211000-00005>
- [39] Husein M., Hier M. P., Al-Abdulhadi K., Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 127:289–93. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.127891>
- [40] Bellantone R., Lombardi C. P., Raffaelli M., Boscherini M., Alesina P. F., De Crea C., *et al.* Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery.* 2002; 132:1109–11. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.128617>
- [41] Langley R. W., Burch H. B. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab. Clin. North Am.* 2003;32(2):519–34. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(03\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(03)00010-0)
- [42] Roos A., Linn-Rasker S. P., van Domburg R. T., Tijssen J. P., Berghout A. *et al.* The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:1714–20. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.15.1714>
- [43] Boger M. S., Perrier N. D. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surg. Clin. North Am.* 2004;84(3):849–74. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2004.01.006>
- [44] East H. E. Ahmad S., Koch C. A. Hormone Replacement Following Thyroidectomy. *Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery.* Springer. 2013:1997–1202. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-23499-6\\_183](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23499-6_183)
- [45] Boger M. S., Perrier N. D. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surg. Clin. North Am.* 2004;84(3):849–74. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2004.01.006>
- [46] Piantanida E. Preoperative management in patients with Graves' disease. *Gland Surg.* 2017; 6(5): 476–81. <https://doi.org/10.21037/gs.2017.05.09>
- [47] Ojomo K., Schneider D. F., Reiher A. E., Lai N., Schaefer S., Chen H., *et al.* Using BMI to Predict Optimal Thyroid Dosing Following Thyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (3): 454–60. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.002>
- [48] Smithson M., Asban A., Miller J., Chen H. Considerations for Thyroidectomy as Treatment for Graves Disease. *Clin. Med. Insights Endocrinol Diabetes.* 2019;12: 1–5. <https://doi.org/10.1177/1179551419844523>
- [49] Lowney J. K., Lairmore T. C. (2002). *Endocrine surgery.* En: Washington manual of surgery. (pp. 862–76). St Louis: Lippincott.
- [50] Xing T., Hu Y., Wang B., Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia: A meta-analysis. *Medicine.* 2019; 98(8): e14455. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014455>

# ISGLT2 APROBADO

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

  
**forxiga.**  
(dapagliflozina)

  
**xigduo® XR**  
Dapagliflozina/Metformina HCl de liberación prolongada

## Dapagliflozina desde la **PREVENCIÓN** cardiorenal en DMT2

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



▼ **17%**  
RRR

Muerte CV u  
Hospitalización  
por Falla Cardíaca<sup>2</sup>



▼ **47%**  
RRR

Progresión<sup>†</sup>  
de la ERC\*\*2

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

\*\* Enfermedad Renal Crónica

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

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

AstraZeneca 

AstraZeneca Colombia S.A.S.


Cra 7 #71-21 Torre A Piso 19, Tel. 3257200. En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561, a patientsafetycolombia@astrazeneca.com o ingrese a <http://contacto@medical.astrazeneca.com/> y selección en país Colombia. Detalles de la política de privacidad para eventos adversos en el siguiente link: <http://gpo.astrazeneca.com/colombia>. Material dirigido al cuerpo médico. Información aplicable a Colombia. Si requiere mayor información favor comunicarse con los teléfonos mencionados. Mayor información Departamento Médico AstraZeneca Colombia. Forxiga® 10 mg RVPMA 2015M-0015725. Xigduo® 5 mg/1000 mg RVPMA 2015M-001543. Xigduo® 10 mg/1000 mg RVPMA 2015M-0016615. MATPRQIM-CC-7149. Prej. 12-2021. Costeere IPP

Escanee este código para acceder a la IPP completa del producto



## Revisión

# Papel del romosozumab en la práctica clínica a la luz de la evidencia

Alejandro Román-González  <sup>1</sup>, Carlos Alfonso Builes-Barrera <sup>1</sup>,  
Francisco Fidencio Cons Molina <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Vicente Fundación, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Centro de Investigación en Artritis y Osteoporosis, Mexicali, Baja California, México

**Cómo citar:** Román-González A, Builes-Barrera CA, Cons Molina FF. Papel del romosozumab en la práctica clínica a la luz de la evidencia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e687. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.687>

Recibido: 28/Jul/2020

Aceptado: 12/Nov/2021

Publicado: 17/Dic/2021

## Resumen


**Objetivos:** La osteoporosis es una enfermedad sistémica ósea caracterizada por un deterioro en la calidad y cantidad de hueso que determina un riesgo de fracturas. Existen múltiples opciones de tratamiento para disminuir este desenlace. Sin embargo, algunos pacientes las presentan, a pesar del tratamiento, y otros tienen un riesgo muy alto de sufrirlas. En particular, los pacientes con fractura reciente, T-score <-3.0, fracturas durante el uso de glucocorticoides y pacientes mayores de 70 años tienen un mayor riesgo comparado con otros pacientes. En estos casos, las terapias osteoanabólicas brindan una mejor protección ósea y deben considerarse la primera línea de tratamiento. En este manuscrito se revisa la evidencia de romosozumab.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura acerca del medicamento romosozumab.

**Discusión:** El descubrimiento del gen alterado de la esclerostina en la génesis de la enfermedad de Van Buchem y la esclerosteosis, permitió el desarrollo de un anticuerpo monoclonal contra esta proteína, el romosozumab. Este medicamento es un anabólico óseo que disminuye el riesgo de fracturas y es de uso recomendado en pacientes con osteoporosis de muy alto riesgo. Su uso es por 12 meses, aunque existe evidencia de re-tratamiento. Este medicamento brinda una oportunidad para los pacientes más difíciles de tratar o con osteoporosis de muy alto riesgo.

**Conclusiones:** El romosozumab es una nueva opción de tratamiento para los casos más graves de osteoporosis.

**Palabras clave:** osteoporosis, romosozumab, esclerostina, denosumab, teriparatida, fracturas.

 **Correspondencia:** Alejandro Román-González, Calle 64 # 51D-154, Bloque 6 de Pensionados, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. Correo-e: [alejandro.roman@udea.edu.co](mailto:alejandro.roman@udea.edu.co)

## Role of romosozumab in clinical practice in the light of evidence

### Abstract

**Objective:** Osteoporosis is a systemic bone disease characterized by a deterioration in bone quality and quantity that determines a risk of fractures. There are multiple treatment options to reduce this outcome. However, some patients develop fractures, despite treatment, and others have a very high risk of suffering them. In particular, patients with recent fracture, T-score <-3.0, fractures during glucocorticoid use and patients older than 70 years are at higher risk compared to other patients. In these cases, osteoanabolic therapies provide better bone protection and should be considered the first line of treatment. In this manuscript we review the evidence for romosozumab.

**Methods:** A literature search of the drug romosozumab was performed.

**Discussion:** The discovery of the altered sclerostin gene in the genesis of Van Buchem disease and sclerosteosis allowed the development of a monoclonal antibody against this protein, romosozumab. This drug is a bone anabolic that reduces the risk of fractures and is recommended for use in patients with very high risk osteoporosis. Its use is for 12 months, although there is evidence of re-treatment. This drug provides an opportunity for the most difficult to treat patients or those with very high risk osteoporosis.

**Conclusions:** Romosozumab is a new treatment option for the most severe cases of osteoporosis

**Key words:** Osteoporosis, romosozumab, sclerostin, denosumab, teriparatide.

### Destacados

- La enfermedad de Van Buchem y la esclerosteosis se producen por alteraciones en la esclerostina.
- Romosozumab es un anticuerpo monoclonal contra la esclerostina.
- Romosozumab mejora la densidad mineral ósea.
- Romosozumab ha demostrado disminuir fracturas.
- Romosozumab no debe ser usado en pacientes con historia de infarto o ictus.

## Introducción

La osteoporosis es un trastorno óseo, caracterizado por pérdida en la cantidad y calidad de hueso, que predispone a un mayor riesgo de fractura (1). Las fracturas son un evento catastrófico con una expresión clínica amplia, desde las asintomáticas, hasta las fracturas de cadera (2). Muchos de los pacientes mayores de 60 años no son evaluados para detectar osteoporosis, a pesar de que es una enfermedad que aumenta con la edad y se asocia con una mortalidad elevada. Además de su alta incidencia, es costosa, dado que las fracturas, desenlace principal de la osteoporosis, pueden requerir tratamiento quirúrgico. Por citar un ejemplo, el reemplazo total de cadera tiene un promedio de estancia intrahospitalaria de once días y un costo estimado de 2459 dólares en Colombia (3).

Otras consecuencias de las fracturas de cadera son una mortalidad del 10 % al 20 % a un año, y una segunda fractura en el 40 % al 86 % de los casos. Después de la fractura un 25 % requerirá

asistencia en casa y el 60 % no recuperará la funcionalidad previa (3).

El tratamiento ideal para la osteoporosis, además de prevenir fracturas, debe mejorar la calidad del hueso, restaurar la microarquitectura y estimular la formación de hueso nuevo para contrarrestar la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) e incluso aumentar la misma. La primera línea de tratamiento farmacológico para la osteoporosis son los bisfosfonatos. Estos son un grupo de fármacos antirresortivos entre los cuales se encuentran: alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato, que, aunque aumentan la masa ósea, no restauran la microarquitectura esquelética.

Por otra parte, los agentes anabólicos óseos como teriparatida y abaloparatida tienen la propiedad de mejorar tanto la cantidad como la calidad de la microarquitectura del hueso, a través de la activación del modelado óseo que permite generar hueso nuevo; aunque activan las unidades de resorción ósea con osteoclastos, responsables del proceso de remodelado óseo, predomina

la formación, lo que proporciona una ventana anabólica más amplia.

El tiempo de administración de los anabólicos óseos está limitado por cuestiones de seguridad a un máximo de dos años (4) y obliga, una vez que se suspende, a continuar con un antirresortivo para evitar perder la masa ósea ganada en lo que se conoce como tratamiento secuencial (4).

Debido a que los antirresortivos fueron los primeros fármacos disponibles para tratar la osteoporosis, es una práctica común entre los médicos iniciar el tratamiento de osteoporosis con un bisfosfonato. Sin embargo, evidencias recientes soportan una mayor eficacia de un tratamiento con un anabólico óseo, seguido de un antirresortivo a largo plazo, sin olvidar que la osteoporosis es una enfermedad crónica y requiere tratamiento continuo (4,5).

### Historia del romosozumab y mecanismo de formación ósea

La esclerostina, clave en el proceso de formación ósea, es codificada por el gen *SOST* (6). El descubrimiento de esta proteína fue realizado por grupos independientes que investigaban la etiología de dos síndromes autosómicos recesivos infrecuentes, asociados a masa ósea elevada: la esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem (6). La esclerostina se produce en los osteocitos y se une al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5 y LRP6). La vía de señalización Wnt (canónica o relacionada a  $\beta$ -catenina) constituye un mecanismo esencial en la regulación del remodelado óseo, es capaz de ejercer un control global sobre el osteoblasto, favoreciendo su proliferación, diferenciación o apoptosis. Además, al activarse la vía Wnt canónica aumentan los niveles de  $\beta$ -catenina llevando al aumento de la expresión de osteoprotegerina (Fig. 1) (7,8). La deficiencia genética de la esclerostina en roedores está asociada con masa ósea elevada, aumento de la formación ósea tanto en trabéculas como en hueso cortical, calidad ósea normal y mayor resistencia ósea (9).

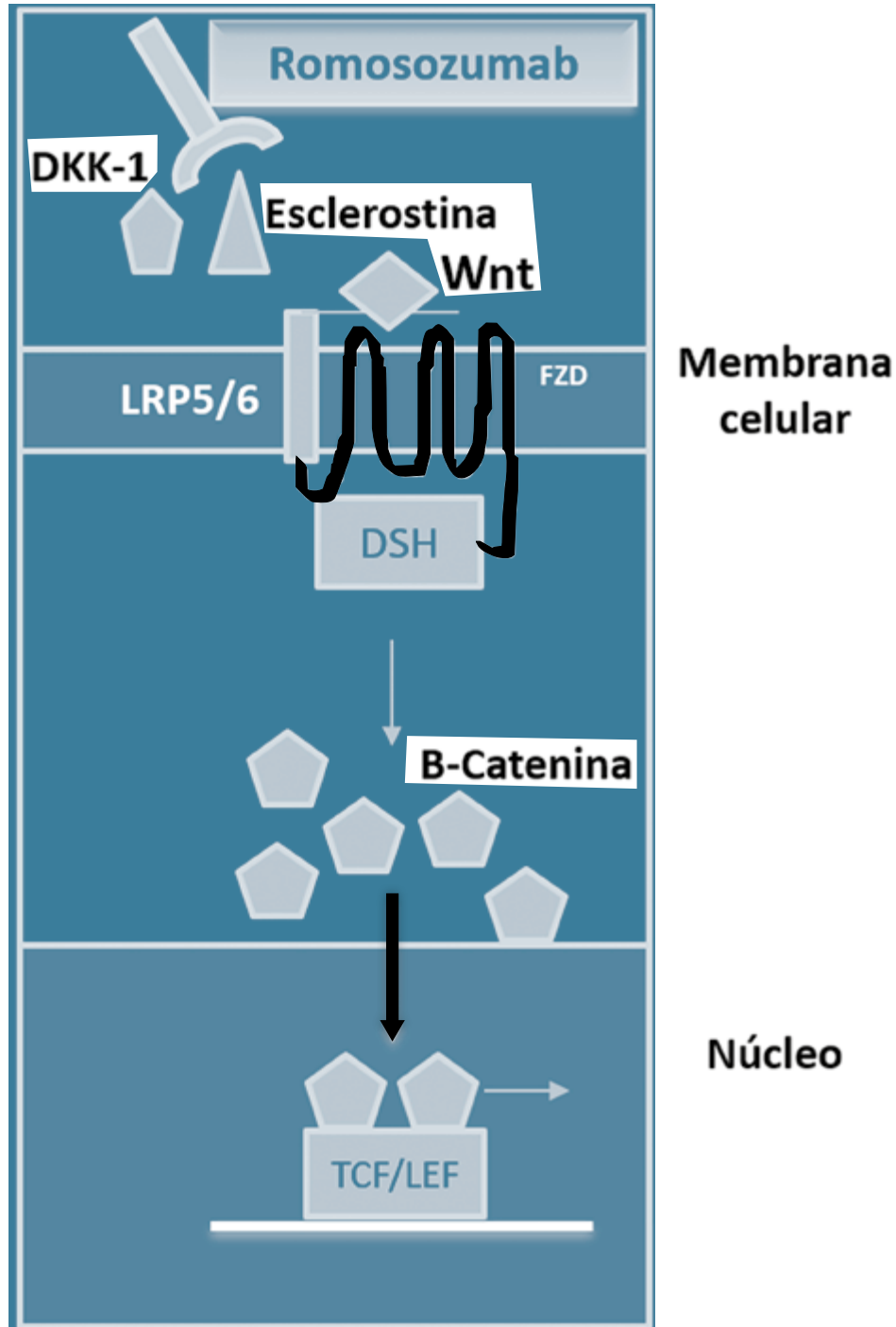
La esclerosteosis se caracteriza por sobrecrecimiento óseo progresivo de predominio en cabeza y mandíbula asociado con sindactilia.

Los neonatos afectados suelen lucir normales, excepto por la sindactilia y en la progresión de la niñez a la adultez se desarrolla dismorfia facial, así como atrapamiento de nervios craneales que causan parálisis facial, pérdida visual, neuralgia, anosmia y pérdida auditiva sensitiva. Se puede presentar hipertensión endocraneana en la hiperostosis calvaria (6). Esta enfermedad se produce por mutaciones en el gen *SOST*. En las radiografías se aprecia hiperostosis y aumento en la densidad de la calota, la base del cráneo y en la diáfisis de los huesos tubulares. También se observan costillas y clavículas densas y amplias, esclerosis de la escápula y la pelvis, sin aumento en el tamaño; en la densitometría ósea hay una densidad mineral ósea incrementada (10). La enfermedad de Van Buchem se produce por una delección bialélica de 52 kb en *SOST* (11); las manifestaciones clínicas son más sutiles en comparación con la esclerosteosis. Los casos heterocigotos de ambos trastornos tienen masa ósea moderadamente elevada, sin otras características fenotípicas o clínicas.

### Romosozumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 antiesclerostina con actividad dual antirresortiva y osteoformadora (12). Este medicamento estimula la formación de nuevo hueso en las superficies trabecular y cortical al estimular la actividad osteoblástica. Se ha demostrado que incrementa el tamaño y actividad de las células de revestimiento óseo y los osteoblastos (13). Parece que este medicamento desacopla parcialmente la resorción y la formación ósea, esto dado por un incremento en la producción de osteoprotegerina por el osteoblasto y las células de revestimiento óseo, lo que previene la diferenciación del osteoclasto y su actividad. Esto parece explicar su mecanismo dual de formación y anti-resorción.

El pico plasmático es de cinco días y la concentración de estado estable se alcanza en tres meses. Tiene una vida media de 12.8 días y un volumen de distribución de 3.92 litros. La dosis aprobada es 210 mg subcutáneo cada mes, durante doce meses. No requiere ajuste en falla renal, aunque en estadios IV y V hay mayor riesgo de hipocalcemia (14). A la fecha de la realización de este manuscrito se encontraba aprobado en Japón, Corea del Sur, Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea.



**Figura 1.** Vía de acción de la esclerostina e inhibición por Romosozumab

**Nota:** Esclerostina es secretada por el osteocito. Romosozumab es un anticuerpo humanizado contra la esclerostina. Esto previene la unión de esta proteína a LRP 5/6. Por ende, Wnt se une a LRP5/6 y a su corresponsor, frizzled (FZD). Se activa la vía Wnt, con producción de  $\beta$ -catenina y traslocación al núcleo, y esto permite la diferenciación del osteoblasto, proliferación y supervivencia del mismo, y por ende formación del hueso. Esclerostina tiene un papel inhibitorio de la formación ósea y romosozumab inhibe esclerostina, incrementando la formación ósea. Es decir, romosozumab bloquea la inhibición (mediada por esclerostina) de la formación ósea.

**Fuente:** elaboración propia.

### Estudios clínicos antifracturas de romosozumab: estudios ARCH, FRAME

Dos estudios fase III han evaluado los efectos de romosozumab en la reducción del riesgo de fractura (tabla 1). El primero fue el estudio FRAME (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis) (15). Este fue publicado en el New England Journal of Medicine en el 2016 por Cosman y colaboradores. Fue un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, con 7180 mujeres, con una edad promedio de 71 años, que recibieron romosozumab 210 mg cada mes (n=3591) o placebo (n=3589) durante doce meses, seguido de doce meses adicionales de terapia con denosumab 60 mg cada seis meses,

en ambos grupos de tratamiento. Durante los primeros doce meses de terapia romosozumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en un 73 %, comparado con placebo (0.5% vs. 1.8%, RR 0.25 p<0.001). En las mujeres con radiografías de columna disponibles para análisis, fueron detectadas fracturas vertebrales en 16 de 3321 pacientes en el grupo de romosozumab y en 59 de 3322 pacientes en el grupo placebo. El tratamiento con romosozumab reduce el riesgo de fractura clínica en un 36 % a los doce meses, y el riesgo de fractura no vertebral en un 25 % en comparación con placebo. La reducción de fracturas no vertebrales no fue estadísticamente significativa (1.6 % vs. 2.1 % HR 0.75 p=0.10) (15).

**Tabla 1.** Estudios con desenlaces de fracturas de romosozumab

Nombre del estudios	ARCH	FRAME
<b>N=</b>	<b>4093</b>	<b>7180</b>
<b>Población</b>	Mujeres postmenopáusicas con fractura por fragilidad.	Mujeres postmenopáusicas con T score de -2.5 a -3.5 en cadera total o cuello femoral.
<b>Intervención y comparador</b>	Romosozumab 210 mg mes subcutáneo por un año vs. alendronato 70 mg/semanal. Fase abierta de alendronato en ambos grupos.	Romosozumab 210 mg cada mes vs. placebo por 12 meses. Luego denosumab 60 mg cada 6 meses, por 12 meses en ambos grupos.
<b>Desenlace primario</b>	Incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a 24 meses. Incidencia acumulada de fracturas clínicas (no vertebral y sintomática vertebral).	Incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a 12 y 24 meses.
<b>Resultados</b>	Nuevas fracturas vertebrales grupo romosozumab 6.2 % (127 de 2046 pacientes vs. alendronato 11.9 % (243 de 2047) RR 0.52 IC 95 0.40-0.66 p<0.001. Fracturas clínicas romosozumab 9.7 % (198 de 2046 pacientes vs. alendronato 13 % (266 de 2047 pacientes) HR 0.73 IC 95 0.61-0.88 p<0.001.	A 12 meses: nuevas fracturas vertebrales grupo romosozumab 0.5 % (16 de 3322 pacientes). Placebo 1.8 % (59 de 3322) RR 0.27 IC 95 0.16-0.47 p<0.001. A 24 meses: grupo romosozumab 0.6 % (21 de 3325). Placebo 2.5 % (84 de 3327) RR 0.25 IC 95 0.16-0.49 p<0.001.

Como hallazgo interesante se observó una diferencia en la respuesta a la fractura no vertebral según la localización de los sitios de estudio. En un análisis preespecificado se encontró una interacción significativa del sitio geográfico en la reducción del riesgo de fractura no vertebral ( $p=0.041$ ). En Latinoamérica el riesgo de fractura no vertebral fue menor que en otras partes del mundo 1.5 % (24 de 1550 pacientes) en el grupo de romosozumab versus 1.2 % (19 de 1534 pacientes) en el grupo placebo (HR 1.25; 95 % CI, 0.68–2.27) y para el resto del mundo fue de 1.6 % (32 de 2039 pacientes) en el grupo de romosozumab versus placebo 2.7 % (56 de 2057). Es decir, el riesgo de fractura no vertebral en el grupo placebo de Latinoamérica fue inferior al grupo placebo del resto del mundo (1.2 % vs. 2.7 %), lo que amerita una evaluación más detallada.

En este estudio no hubo efecto de romosozumab en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales (15). Sin embargo, en un análisis post-hoc se excluyeron los sitios de estudios de Latinoamérica ( $n=3084$ ) y el riesgo de fractura no vertebral se redujo significativamente en un 42 % ( $p=0.012$ ) después de doce meses de tratamiento con romosozumab. Se ha propuesto que este hallazgo es explicado por un riesgo de fractura no vertebral más bajo en Latinoamérica comparado con el resto del mundo, como ya fue explicado y de un FRAX® más bajo. La mediana de FRAX® para fracturas osteoporóticas mayores fue del 7.3 % vs. 14.5 %, y de fractura de cadera fue del 3.0 % vs. 5.7 %, respectivamente, para Latinoamérica vs. resto del mundo (15).

Durante el segundo año del estudio FRAME se observó una tendencia en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales y fracturas clínicas en el grupo que recibió romosozumab, en comparación con el grupo con placebo, aunque esto no alcanzó significancia estadística.

Por lo tanto, este estudio estableció la eficacia del romosozumab para prevenir las fracturas vertebrales, mientras que la prevención de las fracturas no vertebrales no fue respaldada por completo por este estudio (15). En un análisis retrospectivo de los datos publicados recientemente, los autores concluyeron que las ganancias de la DMO a los dos años en la

columna lumbar y la cadera con romosozumab se aproximaron al efecto de siete años de administración continua de denosumab (16).

El segundo estudio fue el ARCH (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk) (17), que incluyó una población de mayor edad y con mayor riesgo de fractura. Se compararon los efectos de romosozumab 210 mg cada mes ( $n=2.046$ ) contra alendronato oral 70 mg cada semana ( $n=2.047$ ) durante doce meses, seguido de otro año donde ambos grupos recibieron alendronato. Este es uno de los pocos estudios publicados en osteoporosis que compara dos medicamentos cabeza a cabeza. El total de las 4093 mujeres tenían un riesgo más alto de fractura comparado con las mujeres que participaron en el estudio FRAME. La edad promedio de las participantes en el estudio fue de 74.3 años, y más de la mitad de las mujeres tenían 75 años o más. El promedio de T-score al inicio del tratamiento en columna lumbar fue de  $-2.96$  y en fémur total de  $-2.80$ . El 99 % de las mujeres tenían antecedentes de fractura por fragilidad desde los 45 años, y el 96.1 % de las mujeres tenían al menos una fractura vertebral y/o fractura de fémur proximal previa. Después de doce meses de tratamiento se encontraron nuevas fracturas vertebrales en 4.0 % de las mujeres que recibieron romosozumab y en 6.1 % de mujeres tratadas con alendronato, lo que resulta en una reducción en el riesgo relativo (RR) de fractura vertebral, en comparación con alendronato, de 37 % ( $p=0.003$ ) en solo un año de tratamiento. El riesgo de fractura clínica se redujo en un 28 % (Hazard Ratio (HR) 0.72; IC 95 %, 0.54–0.96) con romosozumab en comparación con alendronato.

A los 24 meses se encontró una reducción del RR de 48 % de fracturas vertebrales en el grupo romosozumab-alendronato (6.2 %) comparado con el grupo alendronato-alendronato (11.9%) ( $p<0.001$ ). Las fracturas clínicas ocurrieron en 9.7 % del grupo romosozumab-alendronato comparado con 13 % en el grupo alendronato-alendronato. Esto representa un 27 % menos de riesgo con romosozumab ( $p<0.001$ ). El riesgo de fracturas no-vertebrales fue un 19 % menor en el grupo romosozumab-alendronato comparado con el grupo alendronato-alendronato (8.7 % vs. 10.6 %;  $p=0.04$ ). El riesgo de fractura de cadera

fue también más bajo (38 % menor, 2.0 % vs. 3.2 %;  $p=0.02$ ), aunque ninguno de los estudios de fase III fue diseñado con el poder suficiente para evaluar el efecto del tratamiento con romosozumab sobre el riesgo de fractura de cadera.

La DMO en columna aumentó en 13.7 % después de doce meses de tratamiento con romosozumab en comparación con el 5.0 % con alendronato. El aumento de la DMO en fémur total fue mayor con romosozumab (6.2 %) vs. alendronato (2.8 %).

Durante el segundo año, 45 mujeres que habían sido tratadas con romosozumab tuvieron nuevas fracturas vertebrales mientras 1115 mujeres tratadas con alendronato en los años 1 y 2 tuvieron nuevas fracturas vertebrales. El aumento de la DMO fue similar en ambos grupos de tratamiento durante el año 2. Las mujeres tratadas con romosozumab seguido de alendronato tuvieron incrementos totales en columna lumbar y fémur total de 15.2 % y 7.1 %, respectivamente.

### Romosozumab vs. teriparatida

El estudio STRUCTURE (Study evaluating effect of RomosozUmab Compared with Teriparatide in the postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture previously treated with bisphosphonate therapy) comparó romosozumab contra teriparatida en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis en transición desde un bisfosfonato (18). Este estudio incluyó pacientes tratadas con bisfosfonatos orales por tres años o más y alendronato el año previo, con un T-score de  $-2.5$  o menor en columna lumbar, fémur total o cuello femoral y antecedente de fractura. Las pacientes se asignaron a romosozumab 210 mg cada mes ( $n=218$ ) o teriparatida 20 sc cada día ( $n=218$ ). El incremento en la DMO areal de fémur total fue 3.2 % mayor con romosozumab comparado con teriparatida (2.6 % vs.  $-0.6$  %,  $p<0.001$ ). El cambio porcentual en cuello femoral y columna lumbar fue estadísticamente mayor con romosozumab que con teriparatida (18).

### Romosozumab en hombres

El estudio fase III BRIDGE (A Study to Compare the Safety and Efficacy of Romosozumab (AMG

785) versus Placebo in Men With Osteoporosis) demostró que romosozumab incrementa la DMO de fémur proximal y columna en hombres con osteoporosis (19). Este estudio incluyó hombres con un T-score en columna o fémur total de  $-2.5$  o menor, un T-score en cuello femoral de  $-1.5$  o menor, pero con antecedente de una fractura no vertebral por fragilidad o una fractura vertebral. Los pacientes se asignaron a un tratamiento por doce meses con romosozumab 210 mg sc cada mes ( $n=163$ ) o placebo ( $n=82$ ). El incremento en la DMO en columna lumbar fue de 12.1 % y en fémur proximal de 2.5 %. En placebo el incremento fue de 1.2 % y 0.5 %, respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) (19).

### Seguridad del romosozumab

En los ensayos clínicos el romosozumab ha sido bien tolerado. Se informaron reacciones en el sitio de inyección en 4.4 % a 5.2 % de los participantes que recibieron romosozumab 210 mg cada mes vs. 2.6 % a 2.9 % de los controles. Un paciente en un estudio de fase I de romosozumab presentó elevación transitoria y sintomática de transaminasas hepáticas, pero en general es una terapia segura desde el punto de vista hepático. Se han descrito reducciones leves, transitorias y asintomáticas en el calcio sérico con incrementos recíprocos esperados en la hormona paratiroidea (PTH) (17).

En el estudio FRAME las reacciones leves en el sitio de la inyección fueron los efectos adversos más comunes observados en 5.2 % de pacientes tratados con romosozumab vs. 2.9 % de pacientes tratados con placebo. Otros eventos adversos incluyeron hiperostosis, eventos cardiovasculares, osteoartritis y cáncer, los cuales estaban equilibrados entre ambos grupos. Se observó una fractura femoral atípica y dos casos de osteonecrosis de la mandíbula en el grupo con romosozumab (15).

Las pacientes con deficiencia de vitamina D fueron excluidas de los estudios FRAME (11) y ARCH (15,17). A las mujeres participantes con concentraciones en suero de  $\leq 40$  ng/ml de 25-hidroxivitamina D3 se les dio una dosis de carga de 50000 a 60000 UI de vitamina D3 al inicio del estudio. Adicionalmente, todas las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio

(500 mg a 1000 mg) y vitamina D3 (600 UI a 800 UI). En el estudio FRAME el calcio sérico promedio disminuyó en un 2.2 % después de un mes de tratamiento con romosozumab.

Se han detectado anticuerpos antiromosozumab en el 15 % y 20 % de los pacientes durante el primer año de tratamiento. Aproximadamente el 3% de pacientes desarrollaron anticuerpos con actividad neutralizante *in vitro*. Sin embargo, no hubo evidencia de que estos anticuerpos alteraran la eficacia o la seguridad de tratamiento. Ni la presencia ni el título de anticuerpos se correlacionó con reacciones en el sitio de inyección u otros eventos adversos.

Dado que la proliferación celular en muchos tejidos está regulada por señalización Wnt canónica, existe una preocupación teórica acerca de la posibilidad de inducir malignidad con un tratamiento antiesclerostina. En un estudio preclínico no se observaron eventos adversos relacionados con la incidencia de tumores en ratas tratadas con romosozumab a lo largo de su vida [20]. Esto difiere con los estudios de inducción de osteosarcoma en ratas tratadas con teriparatida o abaloparatida. En los pacientes con esclerosteosis y enfermedad de Van Buchem no se ha reportado un riesgo elevado de malignidad (6).

Durante el estudio FRAME, que fue realizado en mujeres con osteoporosis postmenopáusica de 70.9 años promedio de edad y donde solo 2 de cada 10 mujeres tenían antecedente de fracturas vertebrales o no vertebrales previas, no hubo señales de aumento en los eventos cardiovasculares serios (ECVS) adjudicados en los primeros doce meses de tratamiento entre el grupo placebo (1.1 %), y el grupo que recibió romosozumab (1.2 %); ni durante el segundo año de tratamiento donde ambos grupos (2.2 % vs. 2.3 %) recibieron denosumab durante doce meses. Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de mortalidad entre los grupos con romosozumab (0.8 %) y con placebo (0.6 %).

En el estudio ARCH se observó un desequilibrio en el número de ECVS con más eventos en el grupo que recibió romosozumab que en el que recibió alendronato (2.5 % vs. 1.9 %; OR: 1.31; IC 95 %: 0.85–2.00), durante el primer período doble ciego de doce meses (17). Las posibles explicaciones

podrían estar en un efecto cardioprotector de alendronato o la diferencia en las poblaciones de estudio entre los dos estudios de fase III con sujetos del estudio ARCH que muestran un mayor riesgo cardiovascular al inicio del estudio (21). Con base en estos resultados, la Autoridad Sanitaria en Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), después de revisar datos adicionales sobre los eventos adversos cardiovasculares, aprobó el uso de romosozumab para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica a partir de mayo de 2019, con la advertencia de que “puede aumentar el riesgo de infarto del miocardio, eventos cerebrovasculares y muerte de origen cardiovascular, por lo que es importante seleccionar cuidadosamente a los pacientes para este tratamiento, evitando su uso en pacientes que han presentado un infarto del miocardio o un evento cerebrovascular en el año anterior”.

El promedio de edad en el estudio ARCH fue de 74.4 años, un poco mayor que el FRAME. En el ARCH, después de doce meses de tratamiento, se presentaron eventos cardiovasculares adjudicados. Estos incluyeron eventos cerebrovasculares, eventos cardíacos isquémicos, insuficiencia cardíaca, revascularizaciones no coronarias y muerte por causa cardiovascular. Los ECVS fueron reportados con mayor frecuencia en el grupo que recibió romosozumab (2.5 %), comparado con el grupo que recibió alendronato (1.9 %). Durante el segundo año de tratamiento, cuando ambos grupos utilizaron alendronato durante otros doce meses, los ECVS no fueron diferentes entre ambos grupos (6.1 % vs. 6.5 %). Treinta de las 2.040 mujeres (1.5 %) en el grupo de romosozumab murieron durante el primer año de tratamiento en comparación con 21 de 2.014 mujeres (1.0 %) en el grupo con alendronato. La diferencia de 0.5 % en mortalidad persistió durante todo el período de tratamiento con alendronato (22).

Esta elevada tasa de ECVS y de mortalidad puede ser explicada en parte por la avanzada edad de las pacientes, que además presentaban un riesgo muy alto de fracturas desde el momento de ingresar al estudio.

El mecanismo del efecto cardiovascular adverso es desconocido. Cualquier mecanismo potencial tendría que explicar la disparidad

de resultados entre el estudio controlado con placebo (FRAME) y el estudio con comparador activo (ARCH) (23). Se ha sugerido un beneficio cardiovascular del alendronato o bien, que la diferencia entre alendronato versus romosozumab es explicable por azar (24). La ausencia de un efecto deletéreo cardiovascular en el estudio contra placebo (FRAME) y el hecho de que las tasas de eventos cardiovasculares no cambien cuando se suspende romosozumab, reduce la posibilidad de que este efecto sea por el fármaco e incrementa la posibilidad de que sea explicable por el azar solamente (23).

Un mecanismo potencial que explique los eventos cardiovasculares es que la terapia antiesclerostina puede aumentar la calcificación vascular. Por ejemplo, la actividad de la fosfatasa alcalina en las células de músculo liso vascular es un marcador de calcificación y la fosfatasa alcalina ósea es estimulada transitoriamente por romosozumab (25). La esclerostina también aumenta durante la calcificación vascular *in vitro*, pero no se sabe si es una causa o un efecto (7). No obstante, en pacientes con deficiencia genética de esclerostina no se ha demostrado un incremento en el riesgo cardiovascular aterosclerótico (26). Adicionalmente, los estudios preclínicos en monos y murinos con bloqueos del gen de la esclerostina, no encontraron alteración en la función cardiovascular, calcificación vascular, progresión de la aterosclerosis o inflamación (20,27). Por otro lado, estudios recientes (24) sugieren un potencial efecto causal de romosozumab en los eventos cardiovasculares, basado en metaanálisis de los estudios mencionados y por variantes genéticas de SOST, que pueden estar asociadas con riesgo mayor de infarto agudo de miocardio, revascularización, eventos cardiovasculares mayores, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistólica y adiposidad central (24). Su uso debe ser limitado a pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida y con un seguimiento de estudios futuros que aclaren este interrogante.

### **Ventajas, desventajas y usos potenciales del romosozumab**

El desarrollo de romosozumab ha sido reconocido como una oportunidad para desarrollar

un nuevo tratamiento para la osteoporosis que, al bloquear la acción de la esclerostina, activa la formación de hueso y al mismo tiempo reduce la resorción ósea, siendo este un mecanismo de acción único (17). La posibilidad de utilizar un anticuerpo monoclonal antiesclerostina creció en probabilidad a medida que las características clínicas de la deficiencia de esclerostina fueron reconocidas en la esclerosteosis y en la enfermedad de Van Buchem. Además, en modelos preclínicos en animales romosozumab normaliza la masa y fuerza óseas (7). El uso de romosozumab seguido de un fármaco antirresortivo reduce el riesgo de fracturas en forma importante y produce incrementos más rápidos y más altos en la DMO, y en la resistencia ósea que con cualquier otro tratamiento actual contra la osteoporosis (28).

Este medicamento puede tener algunas limitaciones particulares en el sistema de salud. La dosis recomendada de romosozumab es de 210 mg requiere una pluma aplicadora precargada que contiene 105 mg de romosozumab en 1.17 ml de solución (90 mg/ml). Por ende, deben usarse dos plumas aplicadoras precargadas para cada dosis mensual. La segunda inyección debe administrarse por vía subcutánea inmediatamente después de la primera, pero en un lugar de la inyección distinto. Esto debe hacerse una vez al mes durante doce meses, y al igual que denosumab debe ser aplicado por personal de la salud.

Dado el efecto importante en la masa ósea, su uso está limitado a tan solo doce meses y además entraría a competir con medicamentos incluidos en el sistema de salud colombiano con efectividad clínica demostrada como el zoledronato, denosumab o teriparatida. Se desconoce si el medicamento puede repetirse en ciclos adicionales, aunque estudios recientes sugieren que un nuevo ciclo de romosozumab puede incrementar la DMO (29) y el uso por 24 meses continua mejorando la DMO (30). Una ventaja adicional comparada con teriparatida es la comodidad de la dosis mensual y que el tratamiento es solo por un año, mientras que teriparatida son inyecciones diarias por dos años.

Al momento de escribir este artículo se desconoce el precio del medicamento en Colombia. Las propiedades de romosozumab obligan a seleccionar apropiadamente el paciente

candidato a este tratamiento (23). Si bien es claro que puede ser usado en pacientes sin tratamientos previos, el mejor escenario es paciente con riesgo muy alto de fractura o en riesgo inminente de fractura. Por otra parte, los potenciales efectos adversos vasculares de romosozumab obligan a una evaluación previa del riesgo cardiovascular, estando contraindicado en todo paciente que haya presentado un infarto del miocardio o un evento vascular cerebral en el año previo.

Los escenarios clínicos para utilizar romosozumab serán en aquellos pacientes con osteoporosis con muy alto riesgo de fracturas, es decir aquellos pacientes con fracturas por fragilidad reciente que tienen un riesgo alto de refracturas en los primeros dos años (ejemplo con fracturas vertebrales o de cadera) o que tengan contraindicación a terapia anabólica ósea con teriparatida o abaloparatida como antecedente de radioterapia, neoplasias, falla renal avanzada o hiperparatiroidismo (31,32).

La actualización de las Guías 2020 de la Endocrine Society recomienda emplear romosozumab en pacientes con osteoporosis de muy alto riesgo de fractura como aquellos con un T-score <-2.5 y fractura previa o en pacientes con fracturas vertebrales múltiples (18,31,33). También se ha propuesto en pacientes con compromiso importante en cadera, por ejemplo, pacientes con fractura previa de cadera o un T-score de -2.5 o menor (34). En este caso, romosozumab puede ser una terapia para preferir antes que teriparatida (18,31,33) dado un mayor beneficio en cadera desde el punto de vista densitométrico, aunque no hay disponibles estudios cabeza a cabeza que busquen establecer superioridad en fracturas de romosozumab comparado con teriparatida. Sin embargo, romosozumab sí ha demostrado disminución en fracturas de cadera, este beneficio puede ser función del tamaño de la muestra de los estudios de romosozumab y no una ausencia de eficacia de teriparatida.

Ahora bien, es claro que el incremento de la DMO en cadera es mayor con romosozumab que con teriparatida [35]. Se comparó el contenido mineral óseo (CMO) de pacientes mediante tomografía computarizada cuantitativa (QCT) vertebral, que recibieron romosozumab, teriparatida y placebo, incrementándose en un

27 % y 19 % con los dos primeros, y declinando con placebo (-4 %). Así mismo, el CMO aumentó en cuello femoral en un 3.6 % con romosozumab, no incrementó con placebo y disminuyó 0.7 % con teriparatida a los doce meses. En un subestudio con QCT se ganó masa cortical con romosozumab y teriparatida en un 23.3 % y 10.9 %, respectivamente (35).

En un estudio con análisis de elementos finitos, la fortaleza de la cadera incrementó a los doce meses 2.5 % con romosozumab y 0.7 % con teriparatida (18). Esta evidencia soporta las recomendaciones de expertos que recomiendan romosozumab como una mejor opción en pacientes con riesgo muy alto de fracturas, en particular en pacientes con fracturas de cadera, otras fracturas no vertebrales, o DMO muy baja en cadera, por encima de teriparatida o abaloparatida (34). Adicionalmente, el riesgo de hipercalcemia es menor con romosozumab (<1 %) comparado con teriparatida (10 %) (18).

Se debe tener claro que en pacientes de muy alto riesgo de fractura (ejemplo, fracturas previas), el tratamiento secuencial con un agente anabólico, seguido de un potente antirresortivo, es más efectivo que iniciar con un antirresortivo (36). En el estudio FRAME se observó una reducción 80 % mayor en fractura vertebral en el segundo año en pacientes que recibieron romosozumab seguido de denosumab, en comparación con el grupo placebo-denosumab (15,37,38). En el estudio ARCH los efectos de la secuencia romosozumab-alendronato fueron claramente superiores a la terapia continua con alendronato (17).

Si se analiza el impacto de un tratamiento secuencial sobre fracturas en pacientes con osteoporosis, con un riesgo muy alto de fractura, iniciar el tratamiento con un agente anabólico óseo parece más apropiado para reducir rápidamente el riesgo de fractura (37). Hay que considerar que los tratamientos con agentes anabólicos óseos están limitados de 12 a 24 meses, y la eficacia disminuirá una vez se suspenda el tratamiento.

El incremento logrado en la DMO y en la reducción del riesgo de fracturas por los agentes anabólicos óseos se puede mantener empleando antirresortivos luego de la suspensión de los

anabólicos (36). Al tomar, por ejemplo, un hipotético agente anabólico óseo que redujo el riesgo de fractura de cadera en un 70 %, es decir logra una reducción del RR de 70 %, puede esperarse que el agente anabólico óseo, seguido de un antirresortivo para mantener el efecto durante un total de diez años, salve 33.8 fracturas de cadera/1000 pacientes años en mujeres de 70 años con una fractura por fragilidad reciente. En cambio, iniciar el tratamiento antirresortivo durante los primeros dos años logra una reducción del RR de 40 %, seguido de un agente anabólico óseo durante los últimos dos años, de un tratamiento de diez años ahorraría solo 20.0 fracturas de cadera/1000 pacientes año (36).

Los resultados de los estudios FRAME y ARCH muestran evidencias sólidas a los médicos y pagadores de servicios de salud, que el nuevo paradigma de terapia secuencial en osteoporosis (comenzar el tratamiento con un agente anabólico óseo en pacientes con riesgo muy alto de fractura, seguido de un antirresortivo potente) es posiblemente la estrategia más eficaz para la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis.

### Financiación

Los autores no recibieron recursos para la elaboración o publicación de este artículo.

### Conflictos de interés

Alejandro Román-González: he recibido honorarios como conferencista, investigación o advisory board de las siguientes compañías: Amgen, Sanofi, Universidad del Bosque, Valentech, Colciencias, Baxalta, Novartis, Novo Nordisk, Ultragenyx, Neuroeconomix, PTC, Recordati, Pfizer, Neurobusiness, Universidad de los Andes, Biotoscana, Igloo Lab; Carlos Alfonso Builes-Barrera: he recibido honorarios como conferencista, investigación o advisory board de las siguientes compañías: Merck, Sanofi, Lily, Abott, MSD, Amgen, Novartis; Francisco Fidencio Cons Molina: he recibido financiación para investigación de Amgen.

### Referencia

- [1] Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N., Clarke B. L., Harris S. T., Hurley D.L., *et al.* American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016;22(S4):1-42. <https://doi.org/10.4158/EP161435.GL>
- [2] Bliuc D., Nguyen N. D., Milch V. E., Nguyen T. V., Eisman J. A., Center J. R. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301(5):513-21. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.50>
- [3] Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997;103(2A):12S-7S; discussion 7S-9S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)90022-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)90022-X)
- [4] Anastasilakis A. D., Polyzos S. A., Yavropoulou M. P., Makras P. Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(4):477-90. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1717468>
- [5] Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N., Diab D. L., Eldeiry L. S., Farooki A., *et al.* American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis- 2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(S1):564-70. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524>
- [6] Hamersma H., Gardner J., Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet.* 2003;63(3):192-7. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00036.x>
- [7] Maeda K., Kobayashi Y., Koide M., Uehara S., Okamoto M., Ishihara A., *et al.* The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):1-37. <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>

- [8] Tanaka S. Molecular understanding of pharmacological treatment of osteoporosis. *EFORT Open Rev.* 2019;4(4):158–64. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180018>
- [9] Minisola S. Romosozumab: from basic to clinical aspects. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(9):1225–8. <https://doi.org/10.1517/14712598.2014.920815>
- [10] Shah A. D., Shoback D., Lewiecki E. M. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *Int J Womens Health.* 2015;7:565–80. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S73244>
- [11] Bullock W. A., Robling A. G. WNT-mediated Modulation of Bone Metabolism: Implications for WNT Targeting to Treat Extraskelatal Disorders. *Toxicol Pathol.* 2017;45(7):864–8. <https://doi.org/10.1177/0192623317738170>
- [12] Kaplon H., Muralidharan M., Schneider Z., Reichert J. M. Antibodies to watch in 2020. *MAbs.* 2020;12(1):e1703531–24. <https://doi.org/10.1080/19420862.2019.1703531>
- [13] Blakely K. K., Johnson C. New Osteoporosis Treatment Means New Bone Formation. *Nurs Womens Health.* 2020;24(1):52–7. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2019.11.002>
- [14] Markham A. Romosozumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(4):471–6. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01072-6>
- [15] Cosman F., Crittenden D. B., Adachi J. D., Binkley N., Czerwinski E., Ferrari S., *et al.* Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>
- [16] Cosman F., Crittenden D. B., Ferrari S., Khan A., Lane N. E., Lippuner K., *et al.* FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1219–26. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3427>
- [17] Saag K. G., Petersen J., Brandi M. L., Karaplis A. C, Lorentzon M., Thomas T., *et al.* Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>
- [18] Langdahl B. L., Libanati C., Crittenden D. B., Bolognese M. A., Brown J. P., Daizadeh N. S., *et al.* Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10102):1585–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)
- [19] Lewiecki E. M., Blicharski T., Goemaere S., Lippuner K., Meisner P. D., Miller P. D., *et al.* A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3183–93. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02163>
- [20] Chouinard L., Felx M., Mellal N., Varela A., Mann P., Jolette J., *et al.* Carcinogenicity risk assessment of romosozumab: A review of scientific weight-of-evidence and findings in a rat lifetime pharmacology study. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;81:212–22. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.08.010>
- [21] Khosla S. Bone diseases: Romosozumab – on track or derailed? *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(12):697–8. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.136>
- [22] Amgen and UCB announce increased cardiovascular risk in patients receiving romosozumab, an anti-sclerotin antibody. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(8):e21. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex244>
- [23] Reid D. M. Balancing the risks and benefits of biologic drugs in rheumatic disease: the case for romosozumab? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1–2. <https://doi.org/10.1177/1759720X19895490>

- [24] Bovijn J., Krebs K., Chen C. Y., Boxall R., Censin J. C., Ferreira T., *et al.* Evaluating the cardiovascular safety of sclerostin inhibition using evidence from meta-analysis of clinical trials and human genetics. *Sci Transl Med.* 2020;12(549):1-21. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay6570>
- [25] Lim S. Y., Bolster M. B. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1221-31. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S127568>
- [26] Sharifi M., Ereifej L., Lewiecki E. M. Sclerostin and skeletal health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(2):149-56. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9311-6>
- [27] Ominsky M. S., Boyd S. K., Varela A., Jolette J., Felx M., Doyle N., *et al.* Romosozumab Improves Bone Mass and Strength While Maintaining Bone Quality in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *J Bone Miner Res.* 2017;32(4):788-01. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3036>
- [28] Ding L. L., Wen F., Wang H., Wang D. H., Liu Q., Mo Y. X., *et al.* Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int.* 2020. 31(5):961-71. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05183-4>
- [29] Kendler D. L., Bone H. G., Massari F., Gielen E., Palacios S., Maddox J., *et al.* Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int.* 2019;30(12):2437-48. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05146-9>
- [30] McClung M. R., Brown J. P., Diez-Perez A., Resch H., Caminis J., Meisner P., *et al.* Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1397-406. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3452>
- [31] Shoback D., Rosen C. J., Black D. M., Cheung A. M., Murad M. H., Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):587-94. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
- [32] Simpson E. L., Martyn-St James M., Hamilton J., Wong R., Gittoes N., Selby P., *et al.* Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone.* 2020;130:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115081>
- [33] McClung M. R., Grauer A., Boonen S., Bolognese M. A., Brown J. P., Diez-Perez A., *et al.* Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370(5):412-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305224>
- [34] Cosman F., Dempster D. W. Anabolic Agents for Postmenopausal Osteoporosis: How Do You Choose? *Curr Osteoporos Rep.* 2021 19(2):189-205. <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00663-1>
- [35] Keaveny T. M., Crittenden D. B., Bolognese M. A., Genant H. K., Engelke K., Oliveri B., *et al.* Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res.* 2017;32(9):1956-62. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3176>
- [36] Kanis J. A., Harvey N. C., McCloskey E., Bruyère O., Veronese N., Lorentzon M., *et al.* Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05176-3>

Marca más prescrita  
en Colombia\*

LA MEJOR  
VERSIÓN

# PreDial<sup>®</sup> Lex

Metformina de liberación extendida

**#1** Primera y Única  
metformina 850 mg lex  
en Colombia



**Reduce**  
significativamente  
la incidencia de los  
efectos adversos  
provocados por las  
metforminas  
tradicionales.<sup>1</sup>

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

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

**DIABETRICS**<sup>®</sup>  
361<sup>®</sup> EN FUNCIÓN DE LA VIDA

## Caso clínico

# Embarazo exitoso con inducción de ovulación posterior a 15 años de hipopituitarismo postquirúrgico

María Angélica Durán-Morales  <sup>1,2</sup>, Mariana García-Arango <sup>3</sup>,  
Oscar Alejandro Ramírez-Ramírez <sup>3</sup>, Edwin Jesus Ariza-Parra <sup>4</sup>,  
Adriana Arango-Martínez <sup>5</sup>, Jorge Alberto García-Ortega <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Clínica del Prado, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>5</sup>Dejando Huella Fertilidad, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Durán-Morales MA, García-Arango M, Ramírez-Ramírez OA, Ariza-Parra EJ, Arango-Martínez AM, García-Ortega JA. Embarazo exitoso con inducción de ovulación posterior a 15 años de hipopituitarismo postquirúrgico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e675.

<https://doi.org/10.53853/encr.8.3.675>

Recibido: 26/Ago/2021

Aceptado: 18/Nov/2021

Publicado: 17/Dic/2021

## Resumen


**Introducción.** el hipopituitarismo (HP) es un trastorno caracterizado por la deficiencia de una o más de las hormonas secretadas por la glándula pituitaria y se presenta con una heterogeneidad de síntomas que incluyen la infertilidad. La causa principal de infertilidad en estas pacientes es la anovulación, para lo que se debe realizar un examen clínico y físico acucioso ya que de esto dependerá el enfoque y tratamiento posterior.

**Objetivo del caso.** en vista de la escasa información en la literatura que se encuentra sobre el tratamiento de fertilidad en mujeres con hipopituitarismo y su pobre resultado, en términos de tasa de embarazo y de nacidos vivos, este artículo aporta a la evidencia con el primer caso reportado en Colombia.

**Presentación del caso.** se presenta el caso de una paciente con amenorrea secundaria a un antecedente de cirugía por macroadenoma hipofisario, productor de hormona del crecimiento con extensión supraselar y al seno cavernoso. Con hipopituitarismo postquirúrgico y deseo de fertilidad, se realizó inducción controlada de ovulación, obteniéndose embarazo gemelar sin complicaciones.

**Discusión y conclusión.** pacientes con HP e infertilidad requieren de una evaluación diagnóstica inicial completa, de un tratamiento adecuado enfocado en la paciente, con el escalonamiento y la paciencia del paso a paso, todo esto en conjunto con los deseos y objetivos trazados entre médico y paciente.

**Palabras clave:** embarazo, tumor pituitaria, adenoma somatotrófico, hipopituitarismo, fertilidad, infertilidad, inducción de la ovulación, técnicas de reproducción asistida.

 **Correspondencia:** María Angélica Durán-Morales, Cra. 48 # 32-102, Área de Ginecobstetricia, Hospital General de Medellín, Colombia. Correo-e: [angelik0105@hotmail.com](mailto:angelik0105@hotmail.com)

## Successful pregnancy with 15-year-old ovulation induction of post-surgical hypopituitarism

### Abstract

**Introduction.** Hypopituitarism (HP) is a disorder characterized by a deficiency of one or more of the hormones secreted by the pituitary gland and presents with a heterogeneity of symptoms including infertility. The main cause of infertility in these patients is anovulation, for which a thorough clinical and physical examination should be performed, since the subsequent approach and treatment will depend on this.

**Objective of the case.** In view of the scarce information in the literature on fertility treatment in women with hypopituitarism and its poor outcome in terms of pregnancy rate and live births, this article contributes to the evidence with the first case reported in Colombia.

**Case presentation.** We present the case of a patient with amenorrhea secondary to a history of surgery for growth hormone-producing pituitary macroadenoma with suprasellar and cavernous sinus extension. With post-surgical hypopituitarism and desire for fertility, controlled ovulation induction was performed, obtaining twin pregnancy without complications.

**Discussion and conclusion.** Patients with HP and infertility require a complete initial diagnostic evaluation, an adequate treatment focused on the patient, with step-by-step treatment and patience, all this in conjunction with the wishes and objectives drawn up between doctor and patient.

**Keywords:** Pregnancy, pituitary tumors, Somatotroph adenoma, hypopituitarism, fertility, infertility, ovulation induction, assisted reproductive techniques.

### Destacados

- Pacientes con HP presentan de forma variable alteraciones en el ciclo menstrual, disminución de la libido e infertilidad.
- Las lesiones tumorales se presentan en un 10 % de pacientes y tienden a ser asintomáticas. De las sintomáticas más de un 70 % pierden la función hormonal, por lo que es de suma importancia evaluar cada eje hormonal de forma individual y reemplazar cada déficit según su pertinencia.
- La causa de la infertilidad asociada a este trastorno es la anovulación y su enfoque y tratamiento será individualizado.
- Estas pacientes presentan dificultad para lograr la gestación, alcanzándolo solo en 11 % de los ciclos y llegando a ella en un 47 % de casos, con una tasa alrededor de 6,7 % por ciclo.

## Introducción

El hipopituitarismo (HP) es un trastorno caracterizado por la deficiencia de una o más de las hormonas secretadas por la glándula pituitaria. Las pacientes presentan de forma variable alteraciones en el ciclo menstrual (70 % al 91.6 %), disminución de la libido (71.6 %), infertilidad (30 % al 95 %) y agalactia (50 %) (1-4). Las mujeres con infertilidad relacionada con HP que se someten a inducción de ovulación presentan dificultad para lograr la gestación, alcanzándolo solo en 11 % de los ciclos y, finalmente, llegan al final de ella en un 47 % de casos, con una tasa alrededor de 6,7 % por ciclo [3,5]. Se asocian también con mayor frecuencia de abortos, restricción de crecimiento intrauterino, hemorragia postparto y finalización de la misma en cesárea (4).

La literatura es escasa con respecto a estos casos, a pesar de que las tasas de natalidad son altas en pacientes que logran un embarazo, es por esto que

se necesitan más estudios para evaluar las opciones de tratamiento y sus resultados posteriores, todo esto en busca de imitar la fisiología de la mujer que conlleva un desafío para el tratante.

## Caso clínico

Paciente de 27 años con deseo reproductivo, quien consultó a los 11 años por cefalea persistente, sin otros síntomas adicionales y en sus estudios complementarios se documentó un macroadenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento con extensión supraselar, paraselar bilateralmente e invasión al seno cavernoso. Se le realizó resección transesfenoidal y la patología reportó adenoma hipofisario con inmunohistoquímica positiva para prolactina y hormona del crecimiento. Se realizó tratamiento complementario con radioterapia (5000 CGY).

Durante el seguimiento (2-4 años después) se documentó exceso de hormona del crecimiento

y acromegalia, la cual fue manejada con análogos de somatostatina (octreótida) durante tres años.

Dentro de los antecedentes ginecológicos con menarca a los 13 años, menstruación irregular y luego amenorrea por 10 años. Se identificaron cambios hormonales relacionados con el hipopituitarismo que incluyeron alteración de las gonadotropinas (hormona luteinizante y foliculoestimulante); déficit hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y de la hormona estimulante del tiroides. Fue evaluada por

grupo de genética clínica debido a la presencia precoz de este tumor sin encontrar hallazgos adicionales.

Recibió manejo con levotiroxina 50 mcg/día y terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y progestágenos continuos entre el 2015–2019.

Mostrando criterios de remisión hace 15 años, tanto tumoral como bioquímico, con resultados de exámenes de extensión negativos (silla turca vacía, TAC de tórax, TAC abdominopélvico y laboratorio) (tabla 1).

**Tabla 1.** Comparación de paraclínicos antes durante y después de procedimiento

Laboratorio	Resultado
INICIAL 2003	CONTROL . 2015–2019 post cirugía radioterapia
Cortisol sérico am ND	383 nmo/l 217– 384
TSH *normal	0,51 mui/ml 1.1
Tiroxina L T4L *normal	11,6pmol/l. 9.3
LH * normal	*bajas *normal
FSH * normal	*bajas *normal
Estradiol * normal	*bajos *normal
Prolactina. *Alta	9,12 ng/ml 8
Somatomedina C. ND	107 ng/ml 102– 240
Ionograma *Normal	*Normal *Normal

\*Valor absoluto no disponible, se registra interpretación reportada en historia clínica.

**ND:** No disponible resultado ni interpretación en historia clínica por historia hace 15 años.

**Fuente:** elaboración propia.

Es dada de alta por oncología en el 2019 y le permiten continuar con proceso de fertilidad. Actualmente, 27 años, asintomática, refiere menstruar solo si utiliza estrógenos y progestágenos. Se realiza un enfoque completo de su fertilidad, incluyendo historia clínica y estudios complementarios. Al examen físico, estable hemodinámicamente, IMC normal de

18.21 kg/m<sup>2</sup>, sin masas en tiroides ni en mamas, tacto vaginal normal. Ecografía transvaginal con evidencia de recuento de folículos preantrales bajo y pequeños (2 folículos derechos y 1 izquierdo).

Histerosalpingografía normal, hormona antimulleriana normal y espermograma con teratozoospermia (tabla 2). Por lo que se consideró

candidata para iniciar técnicas de reproducción asistida con estimulación ovárica controlada e indicación de semana fértil debido al antecedente de adenoma hipofisario con hipogonadismo

hipofisario secundario a cirugía- radioterapia en amenorrea secundaria y con ovarios con escaso recuento folicular, pero con valores normales de hormona antimulleriana.

**Tabla 2.** Estudio inicial y resultados de fertilidad en la paciente

Estudio diagnóstico	Resultado
Sonohisterosalpingografía	Trompas de Falopio permeables, ovarios hipofoliculares. 3 folículos visibles durante la ecografía.
Espermograma	Concentración 25 millones, A+B > 35, N: 3 %.
Hormona antimulleriana	2.61ng/ml
TSH	0.07 mu/ml
FSH	*Normal
Estradiol	*Normal

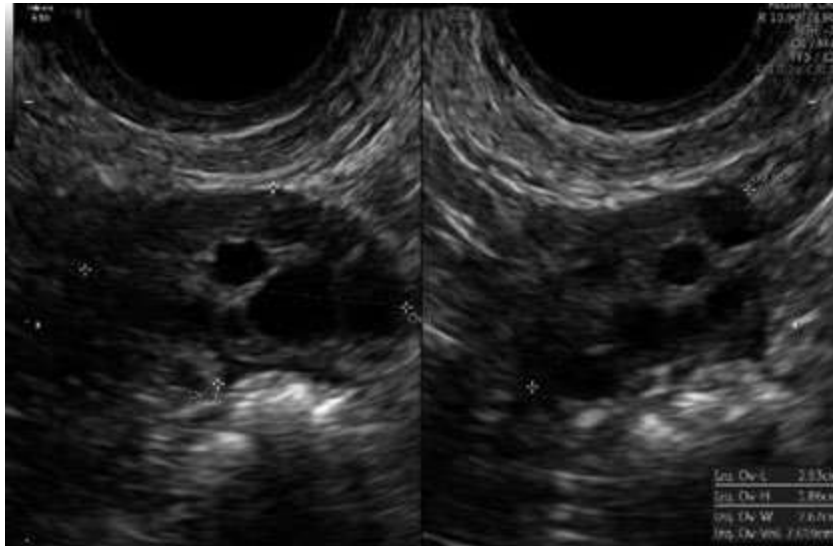
\*Valor absoluto no disponible, se registra interpretación reportada en historia clínica.

**Fuente:** elaboración propia.

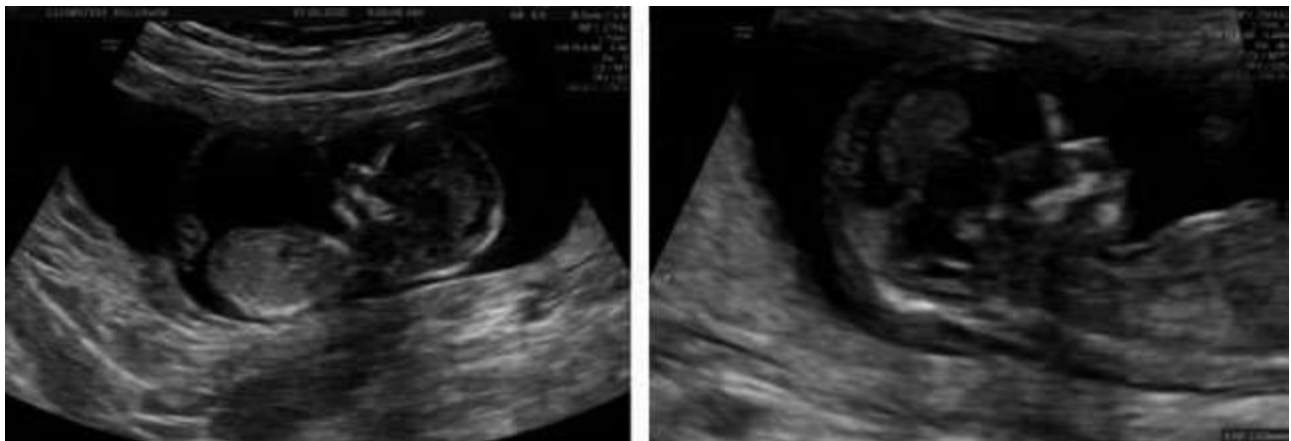
Se realizó el primer ciclo de estimulación ovárica con gonadotropina menopáusica humana (hMG-HP) a dosis de 75 UI de FSH y 75 UI LH subcutáneo por 8 días, sin lograr crecimiento folicular; en un segundo ciclo se aumentó el número de días de estimulación a 12, sin lograr crecimiento folicular, con la misma dosis de hMG-HP. Posteriormente, en el tercer ciclo se aumentó dosis a 150 FSH y 150 LH subcutánea por 6 días, en este ciclo se logró observar mayor número de folículos (5 derechos y 4 izquierdos), obteniendo

crecimiento de tres folículos de 18 mm, desencadenando ovulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) 1 dosis de 250 mcg subcutánea sin lograr embarazo (figura 1).

Finalmente, en el cuarto ciclo de estimulación con igual esquema, pero con 8 días de medicamento, pero con mayor cohorte folicular (6 derechos y 4 izquierdos) se logró un embarazo gemelar bicorial biamniótico, con un control prenatal normal y se realizó cesárea a las 37 semanas sin complicaciones (figura 2).



**Figura 1.** Ecografía transvaginal que evidencia cohorte folicular después de cuarto ciclo de estimulación  
**Fuente:** publicación de imágenes con consentimiento de la paciente.



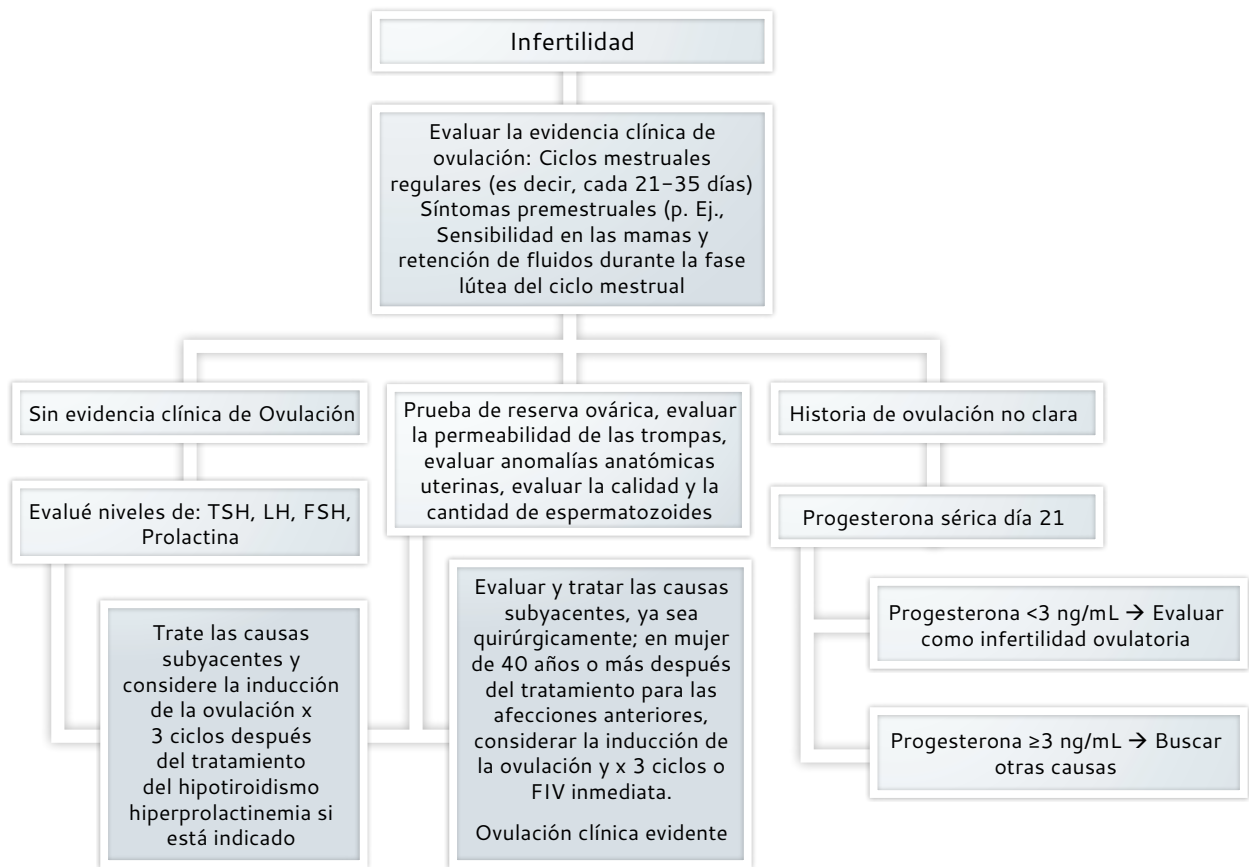
**Figura 2.** Ecografía de primer trimestre embarazo gemelar bicorial biamniótico sanos  
**Fuente:** publicación de imágenes con consentimiento de la paciente.

## Discusión

La infertilidad se define como la imposibilidad de lograr un embarazo dentro de los doce meses de relaciones sexuales sin protección en mujeres menores de 35 años, o dentro de los 6 meses en mujeres mayores de 35 años (6,7). De estas pacientes, hasta en un 85 % de los casos se encuentra una etiología clara como desórdenes ovulatorios (25 %), factor tubárico (20 %),

factor masculino (30 %), alteraciones uterinas o peritoneales (10 %), mientras que solo el 15 % restante se considera de causa inexplicable; y es así como existen múltiples enfoques de abordaje diagnóstico y su tratamiento dependen del mismo (3,5). Uno de ellos está basado en si existe o no ovulación, que para practicidad del caso nos pareció el más adecuado (figura 3) (8).

Los trastornos ovulatorios representan aproximadamente el 25 % de los diagnósticos



**Figura 3.** Enfoque diagnóstico de infertilidad basado en la anovulación

**Fuente:** adaptado de la referencia (8)

de infertilidad y esta debe sospecharse cuando la menstruación llega de manera irregular en ciclos más cortos de 21 o más largos de 35 días, episodios de hemorragia uterina anormal o amenorrea. La causa más común de anovulación hasta un 70% de los casos es el síndrome de ovario poliquístico; otras causas incluyen hipotiroidismo, hiperandrogenismo por hiperplasia suprarrenal o tumores suprarrenales, anovulación crónica idiopática, amenorrea hipotalámica funcional y enfermedad pituitaria como causa rara presente en menos del 1% de los casos (tumores que comprometen el eje causando HP, como en la paciente tratada en este caso clínico) (8,9).

Se define como HP la disfunción hormonal de la glándula hipofisaria, encargada de secretar

hormonas, del lóbulo anterior con seis hormonas principales: la hormona adrenocorticotrópica, hormona estimulante de la tiroides, hormona del crecimiento, prolactina, hormona estimulante del folículo y luteinizante; y de la posterior libera dos hormonas, que se sintetizan en el hipotálamo la hormona antidiurética y la oxitocina (2,10). Es así como cualquier alteración a este nivel genera un desequilibrio en todas las funciones endocrinas del cuerpo, incluidos la fertilidad que se rige principalmente por la integridad de este eje hipotálamo hipófisis gónada controlando la función ovárica; por lo que es de suma importancia para tener en cuenta en el momento de reemplazo hormonal en pacientes con HP. Dicho esto, la administración de etinilestradiol (2

mg a 4 mg al día), combinado con progesterona o el uso de anticonceptivos orales restaura la menstruación normal, esto hasta la menopausia para prevenir la osteoporosis y mantener los efectos antiateroscleróticos, para posteriormente disminuir la dosis de forma progresiva hasta interrumpir el tratamiento (2).

Las lesiones tumorales a nivel de la hipófisis pueden ser asintomáticas (10%), que se descubren de manera incidental y aquellas que pueden causar síntomas como efecto de masa, hipersecreción hormonal o deterioro de la función con HP que

se relacionan con el aumento de tamaño del tumor (mayor a 10 mm.) Por tanto, muchas de las pacientes tienden a recuperar la función posterior al procedimiento quirúrgico; sin embargo, hasta en un 76 % de los casos pueden perder la función de forma indefinida con la resección quirúrgica, como la paciente descrita (9,11,12).

Por ende, es de suma importancia evaluar cada eje hormonal de forma individual y reemplazar cada déficit según su pertinencia, siendo un panel de estudio completo antes de las 9 a.m. lo ideal (9) (tabla 3).

**Tabla 3.** Panel de función hipofisiaria

Electrolitos, urea, creatinina, glucosa
Cortisol en suero (ACTH)
Tiroxina libre, TSH
Prolactina
FSH / LH
Estradiol (mujeres), testosterona libre y total (hombres)
Factor de crecimiento similar a la insulina 1 ( $\pm$ GH)

**Abreviaturas:** ACTH: hormona adrenocorticotrófica; FSH: hormona estimuladora folicular; GH: hormona de crecimiento, LH: hormona luteinizante, TSH: hormona estimulante de tiroides.

**Fuente:** adaptado de referencia (9).

El embarazo en pacientes con HP es una situación clínica infrecuente, de la que existen pocos datos en la literatura, presenta dificultades de manejo y se asocia a complicaciones materno-fetales, tales como alta tasa de abortos durante la primera etapa de la gestación, disminución en la involución uterina que lleva a hemorragia postparto, así como una mayor tasa de cesáreas cuando se comparaban pacientes con HP (28.7 %) con mujeres sin este diagnóstico (18 %), demostrado por Idris y col. en su estudio retrospectivo (4,13).

Como se dijo previamente, la causa principal de infertilidad en estas pacientes con

hipopituitarismo es la anovulación; teniendo que realizar un examen clínico y físico acucioso ya que de esto dependerá el enfoque y tratamiento posterior [8].

Los tratamientos de infertilidad pueden dividirse en baja complejidad y alta complejidad. Los de baja complejidad incluyen la inseminación intrauterina y la inducción de ovulación con coito programado que es a menudo la opción de tratamiento inicial adecuada en este tipo de pacientes, teniendo una tasa de éxito acumulada durante doce ciclos tan alta como del 74.1 % (8).

Los fármacos inductores de ovulación pueden ser orales que usualmente son de

primera línea, tales como los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y aquellos inhibidores de la enzima aromataza; y aquellos inyectables como las gonadotrofinas que se usan en casos refractarios a la terapia oral o en aquellos casos donde los orales son inefectivos por si solos, como en la paciente referida, sin tener que llegar a técnicas de alta complejidad. Todo esto debido a que las mujeres con HP se benefician de un medicamento que restaure la estimulación fisiológica de FSH y LH, y así inducir la maduración de los folículos y por ende la ovulación como lo es el tratamiento con pulsos de gonadotrofinas, con tasas de embarazo del 93 % al 100 % después de 6 a 48 meses, respectivamente (8,14).

Es clave escoger el tratamiento de las pacientes de forma individualizada según la etiología de su infertilidad, su edad, el

compromiso de factor femenino y/o masculino y tratamientos previos (8).

Si bien la ovulación se puede lograr en un 95 % de las mujeres, en el 60 % de los ciclos de tratamiento esto no implica embarazo exitoso, dando una tasa de nacidos vivos de alrededor del 6.7 % por ciclo, relacionado con complicaciones frecuentes como las pérdidas tempranas del embarazo hasta de un 39 % de los casos, lo que lleva a pensar como esta deficiencia hormonal de la alteración del eje hipotálamo hipófisis gónada va más allá de la alteración en gonadotrofinas y muestran su gran impacto en las demás líneas hormonales; recalando que no basta con suplencia hormonal y tratar la causa, sino el hecho de evaluar el deseo de fertilidad en paciente con hipopituitarismo inmediato, evaluar funcionalidad del eje y plantear estrategias de manejo tempranas (3,8,15) (tabla 4).

**Tabla 4.** Enfoque diagnóstico y terapéutico de pacientes con infertilidad por disfunción ovulatoria

Disfunción ovulatoria	Disfunción ovulatoria; Disfunción tiroidea; hiperprolactinemia; Síndrome de ovario poliquístico (SOP), amenorrea hipotalámica, compromiso central	Historia clínica y examen físico; TSH, prolactina – Sospecha SOP: testosterona libre y total; DHEAS; 17-OHP; ecografía ginecológica, FSH/LH/ estradiol	TSH o prolactina anormales: corrección del defecto específico  SOP: Estimular ovulación, pérdida de 15% peso  Hipogonadismo hipogonadotrópico: Terapia pulsátil de GnRH con gonadotrofinas; en ocasiones puede requerirse donación de ovocitos
-----------------------	---	---	--

**Fuente:** adaptado de referencia (8).

## Conclusión

Aproximadamente, una de cada ocho mujeres entre 15 y 49 años sufre de infertilidad, con tasas variables de fecundabilidad según la etiología, el tiempo de diagnóstico y el aumento de la edad de la pareja femenina, así como las técnicas de

reproducción usadas. Es por esto que se convierte en un reto el enfoque no solo diagnóstico, sino terapéutico para las pacientes con deseo de fertilidad, y más aún en aquellas con patologías que se desarrollan desde la niñez como lo son ese 1 % de pacientes con tumores hipofisarios

con posterior hipopituitarismo, donde su abordaje no debe basarse solo en suplencia hormonal, sino realizar un abordaje integral, pensando en el futuro deseo reproductivo de estas pacientes.

El tratamiento de estas pacientes con anovulación dependerá de la edad de la paciente, de los tratamientos recibidos previamente y su respuesta, todo esto en conjunto con los deseos y objetivos trazados entre médico y paciente, de tal forma que se restaure el eje de la mejor forma fisiológica posible, siendo los medicamentos inyectables como el uso escalonado de gonadotrofinas (en la gran mayoría de los casos) la elección de primera línea en estos casos, en donde los inductores de ovulación orales por si solos tienden a ser inefectivos.

El realizar una evaluación diagnóstica inicial completa, un tratamiento adecuado enfocado en la paciente con el escalonamiento y la paciencia del paso a paso, permitió culminar con éxito este caso clínico, obteniendo un embarazo gemelar a la semana 37, sin complicaciones, siendo este el primer reporte de caso colombiano, luego de 15 años del diagnóstico en la paciente.

### Consideraciones éticas

La paciente estuvo de acuerdo con la divulgación de su caso y firmó un consentimiento informado.

### Financiación

Los autores no recibieron recursos para la elaboración o publicación de este artículo

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en el desarrollo de este trabajo.

### Referencias

- [1] Overton C. E., Davis C. J., West C., Davies M. C., Conway G.S. High risk pregnancies in hypopituitary women. *Hum Reprod.* 2002;17:1464–1467. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1464>
- [2] Kim S. Y. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(4):443–455. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.443>
- [3] Vila G., Fleseriu M. Fertility and Pregnancy in Women With Hypopituitarism: A Systematic Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz112. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz112>
- [4] Du X., Yuan Q., Yao Y., Li Z., Zhang H. Hypopituitarism and successful pregnancy. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(12):4660–4665. Published 2014 Dec 15.
- [5] Gelbaya T. A., Potdar N., Jeve Y. B., Nardo L. G. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(2):109–115. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000043>
- [6] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99:63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists. reVitalize. Gynecology data definitions (version 1.0). Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002640>
- [8] Carson S. A., Kallen A. N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021;326(1):65–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
- [9] Inder W. J., Jang C. Pituitary disease: An update. *Aust J Gen Pract.* 2021 Jan–Feb;50(1–2):30–35. <https://doi.org/10.31128/AJGP-10-20-5688>
- [10] Fleseriu M., Hashim I. A., Karavitaki N., *et al.* Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3888. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>

- [11] Raverot G., Burman P., McCormack A., Heaney A., Petersenn S., Popovic V., Trouillas J., Dekkers O. M.; European Society of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jan;178(1):G1-G24. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
- [12] Malik S., Kiran Z., Rashid M. O., *et al.* Hypopituitarism other than sellar and parasellar tumors or traumatic brain injury assessed in a tertiary hospital. *Pak J Med Sci.* 2019;35(4):1149-1154. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.174>
- [13] Idris I., Srinivasan R., Simm A., Page R. C. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:560-565. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02382.x>
- [14] Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., *et al.* ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open.* 2020 May 1;2020(2):hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>
- [15] Hall R., Manski-Nankervis J., Goni N., Davies M. C., Conway G. S. Fertility outcomes in women with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jul;65(1):71-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02550.x>

## Caso clínico

# Evidencia de hiperplasia multinodular de paratiroides en un paciente con enfermedad renal crónica

Cesar Augusto Restrepo  <sup>1</sup>, Guillermo López Guarnizo <sup>2</sup>, Carlos Guido Musso <sup>3 4</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Caldas, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

<sup>2</sup>Citosalud, Manizales, Colombia

<sup>3</sup>Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

**Cómo citar:** Restrepo CA, López Guarnizo G, Musso CG. Evidencia de hiperplasia multinodular de paratiroides en un paciente con enfermedad renal crónica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e692.

<https://doi.org/10.53853/encr.8.3.692>

Recibido: 25/Feb/2021

Aceptado: 18/Nov/2021

Publicado: 17/Dic/2021

## Resumen


**Introducción:** los desórdenes óseos y minerales son una complicación común en la enfermedad renal crónica. El tratamiento inadecuado de los mismos puede dar lugar a hiperparatiroidismo severo

**Objetivo:** describir los hallazgos histológicos que se pueden desencadenar como parte de la evolución de los desórdenes óseos y minerales

**Presentación del caso:** paciente de 54 años, con enfermedad renal crónica, quien desarrollo hiperparatiroidismo severo, el cual fue refractario a las terapias actuales. Por imágenes se confirmó la presencia de adenoma paratiroideo, requiriendo paratiroidectomía.

**Discusión y conclusión:** el tratamiento inadecuado de los desórdenes óseos y minerales en pacientes con enfermedad renal crónica puede dar lugar a hiperplasia nodular de la glándula paratiroides, la cual es refractaria a los tratamientos medicamentosos actuales.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo.

 **Correspondencia:** Cesar Augusto Restrepo, Carrera 28 B # 71 A 56, Ed. Los Olivos, P. 3, Manizales, Colombia.  
Correo-e: [caugustorv@gmail.com](mailto:caugustorv@gmail.com)

## Evidence of multinodular parathyroid hyperplasia in a patient with chronic kidney disease

### Abstract

**Introduction:** Bone and mineral disorders are a common complication in chronic kidney disease. Inadequate treatment of these can lead to severe hyperparathyroidism.

**Objective:** To describe the histological findings that can be triggered as part of the evolution of bone and mineral disorders.

**Case presentation:** 54-year-old patient with chronic kidney disease who developed severe hyperparathyroidism, which was refractory to current therapies. Imaging confirmed the presence of a parathyroid adenoma, requiring parathyroidectomy.

**Discussion and conclusion:** Inadequate treatment of bone and mineral disorders in patients with chronic kidney disease can lead to nodular hyperplasia of the parathyroid gland, which is refractory to current drug treatments.

**Keywords:** Chronic Kidney disease, hyperparathyroidism.

### Destacados

- En pacientes con enfermedad renal crónica la falta de respuesta del hiperparatiroidismo a los medicamentos debe hacer sospechar de la presencia de hiperplasia nodular de la glándula paratiroides.

## Introducción

El hiperparatiroidismo es una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC) y afecta al 41.6 % de los pacientes en terapia dialítica (1). Clásicamente se ha considerado que esta entidad evoluciona desde una hiperplasia difusa a multinodular y posteriormente uninodular, pero la evidencia histológica al respecto es escasa (2). Estas últimas variedades tienen la característica de presentar baja respuesta a la terapia medicamentosa, de ahí la importancia de su comprobación (3). El objetivo de este reporte es demostrar la evidencia histológica de la presencia de hiperplasia multinodular de glándula paratiroides en un paciente con las características clínicas y de laboratorio, en quien se requirió como última alternativa terapéutica la realización de paratiroidectomía.

## Exposición del caso

Paciente de sexo masculino, edad 54 años, periodista, trasladado desde una unidad renal de Inglaterra (Londres) a Colombia por motivación personal. Refería antecedentes de ERC de etiología

desconocida, habiéndose iniciado hemodiálisis por catéter venoso central, ante la presencia de urgencia dialítica (sintomatología urémica) en Inglaterra, 10 años antes de su traslado, posteriormente construcción de fístula arteriovenosa en antebrazo derecho (radiocefálica), la cual presentaba al ingreso, y por la que se practicaba las hemodiálisis. No tenía antecedentes familiares de patología renal, ni personales que orientaran al origen de su enfermedad renal. Al momento de su admisión recibía tratamiento del desorden óseo y mineral con carbonato de calcio, 2 tabletas/día (con desayuno y almuerzo), y calcitriol 0.25 ug/día. Refería como datos de importancia dolores óseos difusos y muy mala adherencia a la dieta, su examen físico fue satisfactorio, con cifras normales de presión arterial, lo cual sugería como probable origen de su enfermedad renal crónica nefropatía tubulointersticial crónica.

Los exámenes solicitados iniciales mostraron hipercalcemia e hiperfosfatemia, con notoria elevación en la paratohormona (PTH) (tabla 1), motivo por el cual se optó por suspender el carbonato de calcio e iniciar clorhidrato de sevelamer, un captor de fosfato intestinal sin efecto hipercalcémico.

**Tabla 1.** Evolución de exámenes y ajustes medicamentosos

Fecha	Calcio mg/dl	Fósforo mg/dl	PTH pg/ml	Medicamentos	Dosis
Primero de enero de 2014	11,2	6,67	1182	Se inicia clorhidrato de Sevelamer, se suspende carbonato de calcio.	800 mg con cada comida.
Marzo 2014. Ecografía de cuello: nódulo isoecogénico en región posteroinferior derecha de glándula tiroides, sugestivo de adenoma paratiroideo, volumen de 853 mm <sup>3</sup>					
Junio de 2014	10,2	5,09	830	Se aumenta dosis de Calcitriol	0.5 ug/día
Primero de diciembre de 2014	10,7	6	1302	se suspende Calcitriol y se inicia Cinacalcet	30 mg con el almuerzo
Marzo de 2015	10,2	5,44	1170	se aumenta dosis de Cinacalcet	60 mg/día
Julio de 2015	9,3	6,88	1317	no se modifica tratamiento con Cinacalcet	60 mg/día
Diciembre de 2015	10,54	5,51	2113	se aumenta dosis de Cinacalcet	90 mg/día
Enero de 2016. Familia informa paciente con náuseas, alucinaciones auditivas y visuales.					
Febrero de 2016. Ecografía de cuello: nódulo isoecogénico en región posteroinferior derecha de glándula tiroides, sugestivo de adenoma paratiroideo, volumen 1150 mm <sup>3</sup> (1.150 cm <sup>3</sup> ).					
Marzo de 2016. Paciente se somete a paratiroidectomía derecha.					
Abril de 2016.	8,4	2,7	2,5		

**Fuente:** elaboración propia.

Se solicitó ecografía de cuello, la cual se practicaba rutinariamente en el centro de diálisis a todo paciente con PTH mayor a 600 pg/ml, y se detectó imagen compatible con un adenoma paratiroideo posteroinferior derecho, con un volumen de 853 mm<sup>3</sup> (0.853 cm<sup>3</sup>), lo cual motivó a continuar con igual manejo medicamentoso. Con la terapia previamente anotada se logró reducir transitoriamente el fósforo, calcio y PTH, pero meses más tarde todos los parámetros previos se elevaron nuevamente, decidiéndose

iniciar cinacalcet (un calcimimético) en dosis en ascenso, hasta llegar a 90 mg por día, lográndose reducción transitoria y por varios meses en los niveles de PTH y calcio sérico. Sin embargo, meses más tarde comentó la familia del paciente que habían notado en él la presencia de náuseas, alucinaciones visuales y auditivas, optándose por reducir la dosis de cinacalcet, y actualizar la ecografía de cuello, en la cual se observó que el tamaño de la glándula paratiroides había progresado a 1150 mm<sup>3</sup> (1.150 cm<sup>3</sup>) (figura 1).

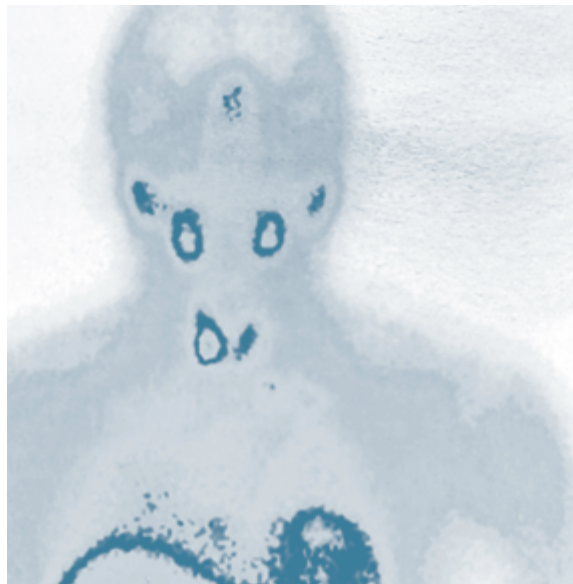
Se solicitó gammagrafía de cuello, con Sestamibi marcado con Tecnecio 99m, observándose a los 120 minutos persistencia de hipercaptación en la

región inferior de la glándula tiroides, compatible con adenoma paratiroideo (figura 2).



**Figura 1.** Ultrasonido de cuello: imagen compatible con adenoma paratiroideo en la región posteroinferior de la glándula paratiroides, con un volumen de 1150 mm<sup>3</sup> (1.150 cm<sup>3</sup>)

**Fuente:** los autores.



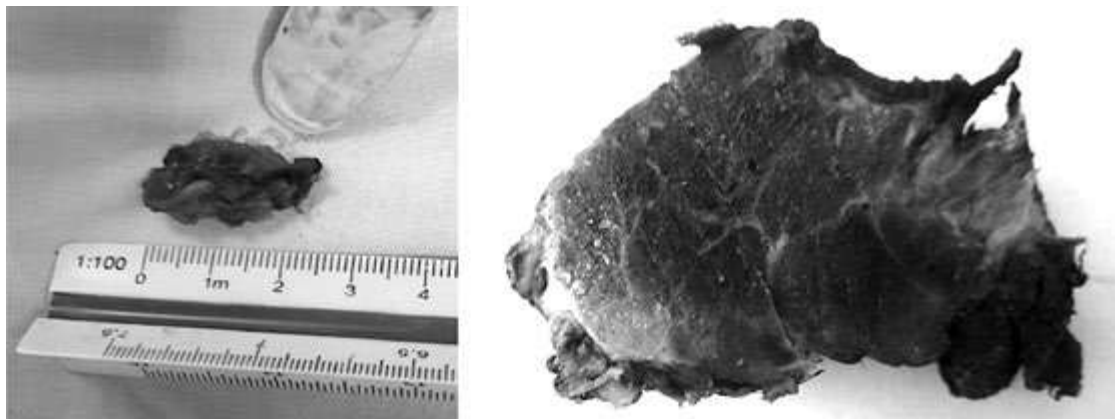
**Figura 2.** Gammagrafía de paratiroides con Sestamibi marcado con Tecnecio 99m. Se observa a los 120 minutos persistencia de la hipercaptación en área inferior de glándula tiroides

**Fuente:** los autores.

Finalmente, ante la falta de resolución del cuadro e incapacidad para aumentar la dosis de cinacalcet por sus efectos colaterales, se le indicó paratiroidectomía, la cual se llevó a cabo con mejoría notable en todas las variables de laboratorio y sintomatología.

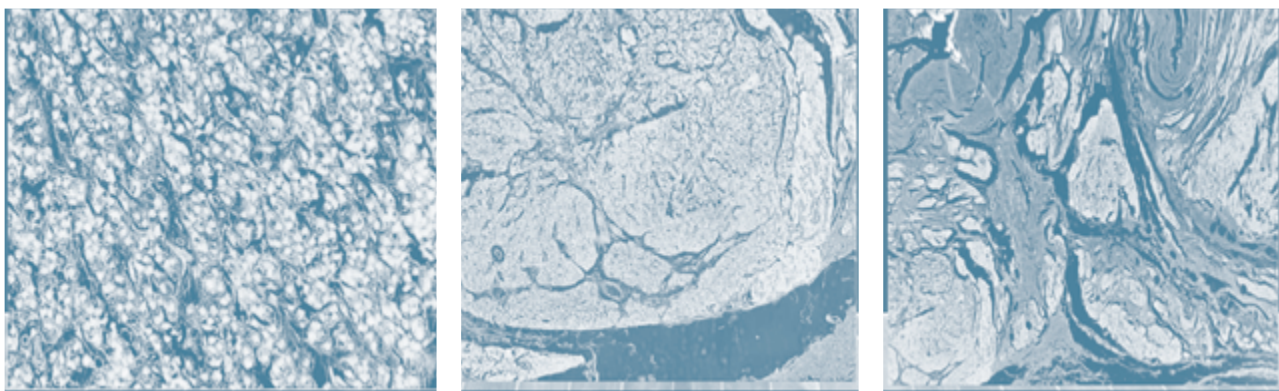
En el reporte de patología el nódulo extirpado tenía un tamaño cercano a 2 x 1 cm (peso no reportado). Se informó al corte en la observación

macroscópica tejido con presencia de nódulos (once), trabéculas y cordones (figura 3). En la microscopia se informó células pequeñas, uniformes, con citoplasma regular, eosinófilo y núcleos redondeados, correspondiente a células principales, rodeadas por una cápsula fibrosa. Se concluyó por patología hallazgos compatibles con adenoma multinodular de paratiroides (figura 4).



**Figura 3.** Aspecto macroscópico de la glándula paratiroides, tamaño y visión al corte, con nódulos (once), trabéculas y cordones

**Fuente:** los autores.



**Figura 4.** Apariencia microscópica de la glándula paratiroides. Células pequeñas, uniformes, con citoplasma regular, eosinófilo y núcleos redondeados, correspondientes a células principales, rodeadas por una cápsula fibrosa

**Fuente:** los autores.

## Discusión

En pacientes con ERC el tratamiento inadecuado de los desórdenes óseos y minerales los lleva a la aparición de hiperparatiroidismo secundario.

La hiperfosfatemia resultante de la reducción en la tasa de filtración glomerular estimula la liberación por los osteocitos del factor de crecimiento fibroblástico 23, el cual bloquea la reabsorción tubular renal de fosfatos e inhibe la enzima 1 alfa-hidroxilasa renal, reduciéndose la síntesis de vitamina D activa (calcitriol) y posterior absorción intestinal de fósforo y calcio (4).

La hipocalcemia generada representa luego el estímulo principal para la secreción de paratohormona, cuyo propósito es estimular la actividad de los osteoclastos, resorción ósea y restauración en los niveles séricos de calcio (4). El mecanismo es eficiente y compensador, pero en ausencia de una intervención adecuada da lugar a modificaciones en la proliferación celular de las glándulas paratiroides, desde una variedad policlonal hacia una monoclonal con cambio de un patrón histológico de la glándula de hiperplasia difusa a multinodular y, finalmente, uninodular (2, 5, 6).

Para su diagnóstico se utilizan aparte de los niveles séricos de PTH estudios imagenológicos. La ecografía de cuello habitualmente no permite la detección de las glándulas paratiroides normales por su bajo tamaño, pero cuando el volumen de las glándulas hiperplásicas es superior a 300 mm<sup>3</sup> pueden ser detectadas fácilmente con el ultrasonido (7). Las formas de hiperplasia difusa generalmente presentan volúmenes entre 500 mm<sup>3</sup> a 1000 mm<sup>3</sup> (0.5 a 1.0 cm<sup>3</sup>), y con peso entre 500 mg a 1000 mg. Cuando el volumen es mayor a 1000 mm<sup>3</sup> (1.0 cm<sup>3</sup>), hay altas probabilidades de que la hiperplasia sea multinodular o uninodular (8, 9).

La ecografía de paratiroides debe siempre complementarse con la gammagrafía, puesto que tumores de la glándula tiroidea y de estructuras vecinas pueden dar imágenes semejantes. La gammagrafía con Sestamibi marcado con Tecnecio 99m es la ideal, y su principal característica es la persistencia de la hipercaptación en imágenes tardías (a los 120 y 180 minutos) en el territorio que

comparten la glándula tiroidea y paratiroides (10).

Una de las características importantes de las variedades de hiperplasia multinodular o uninodular de las glándulas paratiroides y que impacta en la decisión de sospecharlas, es la baja respuesta que presentan al tratamiento con vitamina D, análogos de la vitamina D, y calcimiméticos, lo que se explica por su carácter autónomo y reducción significativa que poseen en el número de receptores para la vitamina D activa y calcio, lo que ha sido demostrado en diversos estudios (11–16). Situación semejante ocurre cuando el número de glándulas detectadas por imágenes es mayor de uno, en condiciones inclusive cuando su volumen es menor de 1000 mm<sup>3</sup> (1,0 cm<sup>3</sup>) (17).

Se resalta además que continuar el intento terapéutico de reducir la secreción de la PTH en pacientes con estas variedades con calcio y vitamina D activa, los puede llevar a la aparición de hipercalcemia y calcifilaxis [18,19].

Las alternativas terapéuticas recomendadas para pacientes con estas variedades pueden ser aplicación percutánea e intranodular de etanol cuando se detecta un solo adenoma paratiroideo (20–22) o calcitriol (23, 24), u otro análogo de la vitamina D como el paricalcitol, en pacientes con más de un adenoma y no candidatos a tratamiento quirúrgico (25). La paratiroidectomía en pacientes que cumplen con los criterios para practicarla es también una excelente alternativa, puesto que evita punciones repetitivas de los adenomas y aporta los mejores resultados a largo plazo (26).

## Conclusión

En los pacientes con ERC e hiperparatiroidismo secundario, principalmente cuando los valores de PTH son mayores de 600 pg/ml se debe sospechar la presencia de hiperplasia nodular o multinodular de las glándulas paratiroides. La sospecha se debe confirmar con imágenes y su resultado debe estimular al ajuste de su terapia.

## Financiación

Los autores no recibieron recursos para la elaboración o publicación de este artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

## Referencias

- [1] Douthat WG, Castellano M, Berenguer L, Guzmán MA, Guzmán MA, de Arteaga J, et al. Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. *Nefrologia* 2013; 33: 657–666. <https://www.revistanefrologia.com/es-elevada-prevalencia-hiperparatiroidismo-secundario-pacientes-articulo-X0211699513053158>
- [2] Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 336–341. DOI: <https://doi.org/10.1097/00041552-199607000-00008>
- [3] Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, Yorioka N. Response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet depends on parathyroid size. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c187–c193. <https://doi.org/10.1159/000262301>
- [4] Isakova T, Cai X, Lee J, Metha R, Zhang X, Yang E, et al. Longitudinal evolution of markers of mineral metabolism in patients with CKD: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 235–244. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.022>
- [5] Arnold A, Brown M, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drueke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and a primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2047–2053. <https://doi.org/10.1172/JCI117890>
- [6] Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, Nagasaka T, Haba T, Uchida K, et al. Clonal analysis of nodular parathyroid hiperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 20: 744–752. <https://doi.org/10.1007/s002689900113>
- [7] Restrepo Valencia CA, Santacruz Pacheco D, Castillo Pinilla CE, Chacon Cardona JA. Ultrasound detection of hyperplasia and correlation with clinical and laboratory finding in patients with chronic kidney disease. *Rev Colomb Radiol* 2011; 22: 3341–3347.
- [8] Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, Miyamoto Y, Inagaki M, Suzuki H, Fukagawa M, Saito A. Relationship between the weight of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 385–390. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00614.x>
- [9] Fang Li, Tang B, Hou D, Meng M, Xiong M, Tang J. Relationship between parathyroid mass and parathyroid hormone level in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrology* 2015; 16: 82. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0077-6>
- [10] Torregosa JV, Felez I, Fuster D. Utilidad de las técnicas de imagen en el hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 2010; 30: 143–269. <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699510036194>
- [11] Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436–1443. <https://doi.org/10.1172/JCI116720>
- [12] Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Safati E et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328–336. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.41>
- [13] Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, Yorioka N. Response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet depends on parathyroid size. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c187–c193. <https://doi.org/10.1159/000262301>

- [14] Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Chou H, Nagasue K, Maekawa K, et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2613–2621. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg451>
- [15] Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Uno N, Goto N, Katayama A, et al. Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 266–273. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2007.00489.x>
- [16] Hong YA, Cho YS, Kim SW, Jung MY, Lee EA, Ko GJ, et al. Diameter of parathyroid glands measured by computed tomography as a predictive indicator for response to cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40: 277–287. <https://doi.org/10.1159/000368503>
- [17] Yamamoto M, Ogata H, Mizobuchi M, Yoshida N, Kumata–Maeta C, Koiwa F, et al. Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 292–299. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0547-5>
- [18] Muñoz S H, Buitrago Villa C A, Serna Toro M J, Restrepo V C A. Arteriopatía calcificante uremíca, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio. *Rev Colomb Nefrol* 2015; 2: 63–70. <https://doi.org/10.22265/acnef.2.1.198>
- [19] Musso C G, Restrepo Valencia CA. Arteriopatía calcificante (calcifilaxis). Recomendaciones para su manejo. *Rev Colomb Nefrol* 2019; 6: 14–16. <https://doi.org/10.22265/acnef.6.1.337>
- [20] de Nubila E, Vega J, García L, Murillo M, Mercado J. Therapeutic effectiveness and safety parathyroid adenoma ablation with percutaneous ethanol injection under sonographic guidance in patients with chronic renal failure, and secondary hyperparathyroidism refractory to medical treatment. *Rev Colomb Radiol* 2010; 21: 2945–2956.
- [21] Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, Yumita S. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 22: 522–528. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl620>
- [22] Restrepo CA, Castillo CE, Sanz MF, Velez C. Effectiveness of intraglandular ethanol in secondary hyperparathyroidism limited to one only hyperplastic gland. *Acta Med Colomb* 2013; 38: 61–67. <https://doi.org/10.36104/amc.2013.285>
- [23] Shiizaki K, Negi S, Mizobuchi M, Hatamura I, Narukawa N, Sakaguchi T, et al. Effect of percutaneous calcitriol injection therapy on secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 3): iii42–iii46. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1011>
- [24] Nakanishi S, Yano S, Nomura R, Tsukamoto T, Shimizu Y, Shin J, et al. Efficacy of direct injection of calcitriol into the parathyroid glands in uraemic patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 3): iii47–iii49. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1012>
- [25] Restrepo C A, Castillo C E, Sanz M F. Serial intranodular application of paricalcitol. ¿Is effective in the treatment of secondary refractory hyperparathyroidism?. *Acta Med Colomb* 2015; 40: 125–131. <https://doi.org/10.36104/amc.2015.458>
- [26] Sanint V, Restrepo CA, Chala AI. Experience with surgical parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease and tertiary hyperparathyroidism. *Acta Med Colomb* 2018; 43: 136–141. <https://doi.org/10.36104/amc.2018.1033>



# Que la diabetes no marque la vida de su paciente

- Se ha demostrado que el control glucémico puede mejorar con un buen entrenamiento en técnica de inyección (incluida la educación en rotación del sitio de la inyección), la no reutilización de agujas, la detección y manejo de la Lipohipertrofia, la longitud de la aguja y, en algunos casos, la transición a una aguja más corta.<sup>1</sup>
  - Reducción media del 1% en A1c a 6 meses<sup>1</sup>
  - Reducción media de 0,58% en A1c a 3 meses<sup>2</sup>
- La reutilización de la aguja puede dañar la punta biselada y generar rasgado. Esta acción está relacionada al endurecimiento de la grasa debajo de la piel (formación de Lipohipertrofia). Estos endurecimientos pueden afectar la absorción de insulina, lo que dificulta el control de la glucosa en sangre.<sup>3,4</sup>
- Beneficie a sus pacientes con la tecnología BD EasyFlow™. Le asegura una técnica de inyección óptima mientras mejora la experiencia en el momento de la inyección.<sup>5</sup>

Programa Educativo para paciente con diabetes de BD Colombia



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

[www.tocayrota.com](http://www.tocayrota.com)

#### Referencias:

- Munkias et al. A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Proper Insulin Injection Technique Training on Glycemic Control. *Diabetes Ther.* Published online October 13, 2017.
- Grass, G. et al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin & Transl Endocrin. Dec 2014; 1(10):145-150*
- Frédérick, et al. *Mayo Clinic Proceedings.* 2016;91(9):1281-1285.
- Bianchi M, et al. *Diabetes Metab* 2013;39(5):445-53.
- Gilroy M, Anst C, Byrom K, Hirsch L. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(6): 1319-1330.
- Hirsch L, et al. Impact of a Modified needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2012;6(2):328-35.
- Aranson R, et al. (2013). Insulin pen needles: Effects of extra thin-wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. *Clinical Therapeutics*. In Press. Content not proof. Available online 20 June 2013.

BD, el logo BD y todos los otros marcas registradas son propiedad de Boston Dickinson and Company © 2021. Todos los derechos reservados.

Material de uso exclusivo para profesionales de la salud. Mayor información BD Colombia. Vía Cota Vireola Vuelta Grande o 150m de la Glorieta de Siberia. Cota. Guandamarea. Tel: 7346060. Página web: [www.bd.com](http://www.bd.com). Si tiene algún reporte de tecnología comunicarse al departamento técnico-científico de BD Colombia al e-mail: [tecnico\\_inactivovigilancia.ad.com](mailto:tecnico_inactivovigilancia.ad.com)

BD 50038

## EasyFlow™ Technology

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



BD Ultra-Fine™ Penta Point™ EasyFlow™  
Aguja para PEN de insulina  
Caja x 100 Unidades 4mm - 32G  
Ref: 320489  
INV1MA2018DM-0017518



**Tecnología BD PentaPoint™**  
Más biseles diseñados para una mayor comodidad.<sup>6</sup>



**Pared interna más delgada**  
Mayor flujo de insulina que requiere menor fuerza del pulgar para presionar el botón del pen y brinda mayor confianza en que se ha administrado la dosis completa.<sup>7</sup>



**Tecnología BD EasyFlow™**  
Permite inyecciones más fáciles y rápidas.<sup>7</sup>



Página del residente

## Tiroiditis por infección por COVID-19

Jaime Andrés Escobar Sáenz  <sup>1</sup>, Claudia Milena Gómez <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Escobar Sáenz JA, Gómez CM. Tiroiditis por infección por COVID-19. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e663. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.663>

Recibido: 10/Jul/2021

Aceptado: 13/Dic/2021

Publicado: 26/Dic/2021

### Resumen


**Introducción.** la infección por COVID-19 ha tenido efectos sobre la función tiroidea y la tiroiditis subaguda atípica es una de ellas. La fase de hipertiroidismo es asintomática.

**Objetivo del caso.** en este caso se reporta una presentación atípica de la tiroiditis por COVID-19.

**Presentación de caso.** en el presente artículo se reporta un paciente con infección por COVID-19, con insuficiencia respiratoria que requirió intubación durante doce (12) días. En ese tiempo presenta fibrilación auricular, TSH suprimida y T4 elevada. Dos semanas después del egreso, el paciente presenta hipotiroidismo con TSH elevada, T4 libre normal.

**Discusión y conclusiones.** la tiroiditis subaguda debe ser un diagnóstico para considerar en contexto de pandemia por el SARS-CoV-2. Es importante considerar la tiroiditis causada por la infección por SARS-CoV-2 como la etiología de la fibrilación auricular, como se ilustra en este caso.

**Palabras clave:** tiroiditis subaguda, fibrilación auricular, SARS-CoV-2, COVID-19.

 **Correspondencia:** Jaime Andrés Escobar Sáenz, Cra. 7 No. 40-62, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: [jaimescobar@gmail.com](mailto:jaimescobar@gmail.com)

## Thyroiditis due to COVID-19 infection

### Abstract

**Introduction.** COVID-19 infection has had effects on thyroid function and atypical subacute thyroiditis is one of them. The hyperthyroid phase is asymptomatic.

**Case objective.** In this case we report an atypical presentation of COVID-19 thyroiditis.

**Case presentation.** This article reports a patient with COVID-19 infection, with respiratory failure requiring intubation for twelve (12) days. During this time he presented atrial fibrillation, suppressed TSH and elevated T4. Two weeks after discharge, the patient presented hypothyroidism with elevated TSH, normal free T4.

**Discussion and conclusions.** Subacute thyroiditis should be a diagnosis to consider in the context of SARS-CoV-2 pandemic. It is important to consider thyroiditis caused by SARS-CoV-2 infection as the etiology of atrial fibrillation, as illustrated in this case.

**Keywords:** Thyroiditis, Subacute, Atrial Fibrillation, SARS-CoV-2, COVID-19.

### Destacados

- El SARS-CoV-2 afecta la tiroides por unión del virus a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina, además del proceso inflamatorio en el paciente críticamente enfermo y daño directo por inflamación de la glándula tiroides.
- Su presentación se ha descrito como tiroiditis subaguda atípica y síndrome eutiroideo enfermo.
- La aparición de síntomas de COVID-19 y los síntomas de tiroiditis ocurre un espacio entre 5-49 días.

## Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria del adulto causado por el coronavirus 19 (SARS-CoV-2) fue identificado por investigadores en enero de 2020 en un grupo de pacientes en la ciudad de Wuhan, en China, y se convirtió en una pandemia mundial, y un reto de manejo para los sistemas de salud en el mundo (1). La respuesta inflamatoria intensa ocasionada por el COVID-19, puede llevar a fallo orgánico múltiple (1). Los órganos endocrinos, y especialmente la tiroides, han sido afectados por la infección por COVID-19. La manera en la que se presenta la enfermedad por COVID 19 en la tiroides incluye el síndrome eutiroideo enfermo y la tiroiditis subaguda atípica (2, 3). Esta última manifestación se ha descrito en el 10 % de los pacientes con SARS-CoV-2 en unidades de cuidados intensivos (UCI), comparado con el 0.5 % de la población general y los pacientes en UCI sin COVID-19 (4).

### Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 68 años quien consulta por malestar general, tos

seca y diarrea de nueve días de evolución. En el séptimo día se realiza PCR para COVID-19, con resultado positivo. Tiene antecedente de hiperplasia prostática benigna, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad tiroidea. Al examen físico del ingreso presenta mal estado general, esta taquipneico, con dificultad respiratoria, con 57 % de saturación de oxígeno que recupera hasta 86 % con máscara reservorio. Por insuficiencia respiratoria se realiza intubación orotraqueal, con parámetros de ventilación protectora. Se inicia manejo con dexametasona hasta el día diez de la hospitalización de acuerdo a protocolo Recovery (5).

El duodécimo día de la hospitalización cumple con criterios para realizar extubación, la cual no es efectiva por polipnea, trabajo respiratorio y disminución en la relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PAFI), llevándose a traqueostomía temprana.

El día vigésimo sexto de la hospitalización presenta episodio de taquicardia, el EKG de control (figura 1) presenta fibrilación auricular dado por EKG que demuestra RR irregular y ausencia de ondas p, que revierte con dosis de metoprolol 2.5 mg/intravenoso.



**Figura 1.** EKG día 26 de hospitalización; demuestra RR irregular y ausencia de ondas p.  
**Fuente:** elaboración propia.

Se solicitan paraclínicos de función tiroidea como estudio de la causa de la fibrilación auricular (tabla 1), donde llama la atención la TSH suprimida

y la T4 libre aumentada. Días después persisten la supresión de TSH y T4 libre normal.

**Tabla 1.** Reporte de resultados de función tiroidea. Los días se expresan en número de días transcurridos desde el inicio de la hospitalización

Día	26		34		75			
Examen	TSH	T4 libre	TSH	T4 libre	TSH	T4 libre	T3 libre	ACS antimicrosomales
Resultado	0.03 uU/mL	1.58 ng/dL	0.25 uU/mL	1.23 ng/dL	10 uU/mL	1.14 ng/dL	0.97 ng/mL	Menor de 9 UI/mL
Rangos: TSH 0.35 – 4.94 T4 libre 0.7 – 1.48 T3 0.8 – 2.00 ACS antimicrosomales 5 – 34								

**Fuente:** elaboración propia.

El paciente presenta el trigésimo cuarto día de hospitalización un nuevo episodio de fibrilación auricular, asociado a hipotensión, se realiza cardioversión eléctrica con ritmo sinusal. Inicialmente consideran paciente con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1, por lo que no inician anticoagulación; en el ingreso a piso se anticoagula con apixaban, la evolución es hacia la mejoría, con decanulación de la traqueostomía. Se da el alta el día 42.

Los paraclínicos tomados dos semanas posteriores al egreso muestran la TSH en rangos de hipotiroidismo subclínico, además de anticuerpos microsomales negativos (tabla 1). Su comportamiento muestra el comportamiento característico de la tiroiditis subaguda: hipertiroidismo inicial con posterior hipotiroidismo.

## Discusión

El caso presenta un paciente con infección severa por COVID-19, quien durante la hospitalización hace fibrilación auricular, con TSH y T4 libre en rango de hipertiroidismo. Quince días después del egreso se toman nuevas pruebas de función tiroidea, que muestran evolución al hipotiroidismo.

Es importante destacar el compromiso tiroideo por parte de la COVID-19. Su fisiopatología no se entiende del todo. Se han propuesto varios mecanismos: el síndrome eutiroideo enfermo que ocurre por la enfermedad crítica (6), e inflamación en la glándula tiroidea dada por la unión SARS-CoV-2 con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina en la superficie de las células foliculares tiroideas. Esta inflamación está documentada por hallazgos ecográficos (4) y puede presentarse como la tiroiditis subaguda atípica como manifestación de la infección.

En el caso presentado, se encuentra el diagnóstico de la infección a los siete días de inicio de los síntomas, 19 días después se documenta la fibrilación auricular. En la literatura se reporta un rango entre 5 a 49 días entre aparición de síntomas y aparición de sintomatología de tiroiditis (7), lo cual se ajustaría a lo presentado en este caso clínico.

De acuerdo con lo anotado por el estudio de Muller y col. [4], en contexto de la pandemia de

COVID-19, se evidenció una alta prevalencia de tiroiditis atípica, por lo que se debe considerar como un diagnóstico diferencial cuando la clínica así lo sugiera.

En el caso en mención el paciente no tiene antecedentes de enfermedad tiroidea, acorde con los hallazgos de tiroiditis atípica observada en los reportes de caso encontrados en el metaanálisis de Christensen (4,7). El paciente del caso por la intubación y, posteriormente, la traqueostomía, junto con el soporte analgésico, no se pudo definir si presentó dolor como síntoma más frecuentemente asociado en las revisiones previas. El paciente a la fecha no ha presentado requerimientos de levotiroxina, cursando con hipotiroidismo subclínico.

La solicitud de TSH fue parte del estudio de la fibrilación auricular, sospechando hipertiroidismo para descartarlo como causa (8). Entre los diagnósticos diferenciales que se pueden considerar como etiología de la fibrilación auricular está la sepsis por SARS-CoV-2 (9). La ventilación del paciente se encontraba con parámetros protectores, por lo que la presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés) no era alta para definir que pudiera ser por sobrecarga de cavidades derechas e hipertrofia.

El aporte del caso es resaltar el importante aumento de la prevalencia que se ha observado de tiroiditis atípicas en infección por COVID-19 (6). Una presentación de la tiroiditis, con hallazgos como la fibrilación auricular sugiere como posible etiología la infección con SARS-CoV-2. La limitación de este reporte de caso fue la imposibilidad de descartar razonablemente las otras causas que pudieron originar la fibrilación auricular, en condiciones de pandemia COVID-19.

La principal contribución del caso es la de considerar la tiroiditis atípica como un diagnóstico diferencial importante en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. Es más importante solicitar los estudios de función tiroidea como parte del diagnóstico diferencial de causas de alteraciones hemodinámicas en pacientes con SARS-CoV-2.

## Financiación

Los autores no recibieron financiación para la elaboración o publicación de este caso.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la escritura y publicación de este caso.

## Referencias

- [1] Lake M. A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(2):124-7. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>
- [2] Molina Pimienta L., Salgado Sánchez J. C. Tiroides y coronavirus, ¿qué sabemos hasta ahora? *Rev Cuba endocrinol*. 2020;31(1):2003-5.
- [3] Sandru F., Carsote M., Petca R., Gheorghisan-Galateanu A., Petca A., Valea A., *et al.* COVID-19-related thyroid conditions (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(1):1-5. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10188>
- [4] Muller I., Cannavaro D., Dazzi D., Covelli D., Mantovani G., Muscatello A., *et al.* SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):739-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7)
- [5] Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [6] Kazakou P., Paschou S.A., Psaltopoulou T., Gavriatopoulou M., Korompoki E., Stefanaki K., *et al.* Early and late endocrine complications of COVID-19. *Endocr Connect*. 2021;10(9):R229-39. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0184>
- [7] Christensen J., O'Callaghan K, Sinclair H., Hawke K., Love A., Hajkowicz K., *et al.* Risk factors, Treatment and Outcomes of Subacute Thyroiditis Secondary to COVID-19: A Systematic Review. *Intern Med J*. 2021. <https://doi.org/10.1111/imj.15432>
- [8] Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [9] Steinberg I., Brogi E., Pratali L., Trunfio D., Giuliano G., Bignami E., *et al.* Atrial fibrillation in patients with septic shock: A one-year observational pilot study. *Turkish J Anaesthesiol Reanim*. 2019;47(3):213-9. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.44789>

## Historia de la Endocrinología

# La diabetes *mellitus*, Banting y el descubrimiento de la insulina: un paradigma de serendipia bibliográfica

Orlando Mejía Rivera <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Medicina, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

**Cómo citar:** Mejía-Rivera O. La diabetes mellitus, Banting y el descubrimiento de la insulina: un paradigma de serendipia bibliográfica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e730. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.730>

**Recibido:** 15/Nov/2021

**Aceptado:** 06/Dic/2021

**Publicado:** 21/Dic/2021


### Resumen

**Contexto:** la serendipia científica es un paradigma para muchos investigadores, pero el caso de Banting y el descubrimiento de la insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus resulta en un caso fundamental de análisis y es un claro ejemplo para comprender en qué consiste la serendipia bibliográfica y cómo esta deriva en un descubrimiento que trata con éxito una enfermedad por años conocida sin lograr encontrar una cura previa.

**Contenidos:** es necesario comprender los antecedentes de la enfermedad, el cómo se construye y recopila la información que termina, en un punto, por establecerse como teoría que lleva a los esfuerzos de muchos investigadores a no conseguir una terapia efectiva para la diabetes mellitus. Luego están los apartados que explican la vida y los procesos de descubrimiento de Frederick Banting, a partir de la serendipia investigativa hasta conseguir un procedimiento claro y exitoso para el tratamiento de dicha enfermedad.

**Contribuciones:** esta revisión histórica busca hacer visible la importancia de las serendipias dentro del proceso investigativo-científico, y pone de manifiesto el caso de Banting para apelar a nuevas maneras de ver los procesos con enfermedades complejas y así inspirar a nuevos médicos a explorar esta manera de acercamiento para la resolución o la búsqueda de terapéuticas para ciertas patologías.

**Palabras clave:** azúcares, diabetes *mellitus*, diagnóstico, endocrinología, hígado, investigación, investigadores, pancreatoclectomía, serendipia, serendipia científica, serendipia bibliográfica.

 **Correspondencia:** Orlando Mejía Rivera, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Correo-e: [paracelso2001@yahoo.com](mailto:paracelso2001@yahoo.com)

## Diabetes mellitus, Banting and the discovery of insulin: A paradigm of bibliographical serendipity

### Abstract

**Context:** Scientific serendipity is a paradigm for many researchers, but the case of Banting and the discovery of insulin for the treatment of diabetes mellitus results in a fundamental case of analysis and is a clear example to understand what bibliographic serendipity consists of and how this leads to a discovery that successfully treats a disease known for years without being able to find a previous cure.

**Contents:** It is necessary to understand the history of the disease, how the information is constructed and collected, which ends up, at one point, being established as a theory that leads to the efforts of many researchers to fail to achieve an effective therapy for diabetes mellitus. Then there are the sections of this article that explain the life and discovery processes of Frederick Banting, from investigative serendipity to achieving a clear and successful procedure for the treatment of this disease.

**Contributions:** This historical review seeks to make visible the importance of serendipities within the investigative-scientific process and highlights the case of Banting to appeal to new ways of seeing processes with complex diseases and thus inspire new doctors to explore this way of approach for the resolution or the search of cure to certain pathologies.

**Keywords:** Sugars, diabetes mellitus, diagnosis, endocrinology, liver, research, researchers, pancreatectomy, serendipity, scientific serendipity, bibliographic serendipity.

### Destacados

- En relación con la etiología, Lancereaux afirmó que la diabetes era un síndrome de diversos orígenes, aunque relacionó algunas formas de diabetes con atrofia del páncreas.
- Las serendipias bibliográficas realizadas por Banting fueron las que condujeron al descubrimiento exitoso de la insulina, que además cambió toda la orientación fisiopatológica en la diabetes mellitus y contribuyó, más adelante, a otros descubrimientos de hormonas corporales.
- La serendipia bibliográfica presupone un lector para quien ningún dato es histórico, entendida su historicidad como un dato que ya no puede aportar al conocimiento nuevo.

### Introducción y antecedentes históricos de la enfermedad

La entidad clínica conocida como diabetes mellitus está descrita en textos tan antiguos como el papiro egipcio de Ebers (1536 a.n.e), en este se infiere a partir de la prescripción 274 que es una fórmula para tratar la poliuria. De todos modos, existirían otras causas diferentes que no permiten asegurar que sea solo por la diabetes. De allí que no hay consenso en los historiadores de la medicina para aceptar la identificación de esta patología en los papiros médicos.

También aparece en el Sushruta hindú (siglo V a.n.e), donde se define un cuadro clínico consistente en sed intensa, somnolencia, pérdida de la fuerza, mal aliento, enflaquecimiento acelerado de los enfermos y presencia de una orina como la miel que atraía a las hormigas, por ello se denominó a la enfermedad como *madhumeha*, que significa de manera literal: orina de miel (1).

También fue descrita por el médico chino Chang Chong King, en el siglo II a.n.e., en su obra

clásica y magistral de la medicina china llamada *Chan Han Luen o Tratado de las enfermedades del frío nocivo o de las fiebres*, donde el autor señala la existencia de un mal caracterizado por sed intensa, orina abundante que era tan dulce que atraía a los perros y la presencia de forunculosis en la mayoría de los enfermos.

La diabetes no se menciona en ninguno de los 53 tratados médicos, agrupados en 62 libros que constituyen el llamado *Corpus Hipocraticum*, escrito a lo largo de cuatro siglos (del V al I a.n.e). En el siglo I, se encuentra en Roma un escritor y enciclopedista médico conocido como Cornelio Celso, quien recopiló todo el conocimiento hipocrático y helenístico de la medicina griega por medio de su influyente obra *De re médica* (existe una traducción al español con el nombre de *Los ocho libros de la medicina*, de 1966 y de la editorial Iberia). En este texto se menciona una entidad patológica en la que los enfermos eliminaban más orina que el agua ingerida, pero esta descripción no se encuentra en los tratados hipocráticos, por lo que debió ser tomada de algún

médico alejandrino cuyo nombre no se conoce hasta el presente.

Se le debe al médico Areteo de Capadocia (siglo I) el haber denominado a la enfermedad como diabetes. En una primera obra titulada *Las causas y signos de las enfermedades agudas y crónicas* (2), el autor se refirió a una afección extraordinaria, infrecuente en el hombre, que fundía las carnes del cuerpo y las extremidades, y las convertía en orina. El término "diabetes" significa: pasar a través de, y hace alusión al paso de las sustancias corporales a través de la orina. Areteo intentó el tratamiento dietético en estos pacientes por medio de dulces, almidones y frutas.

Años después apareció Galeno, el más famoso médico de la época grecorromana, quien nació en Pérgamo (138–201) y ejerció su profesión y su autoridad en Roma. En una tangencial referencia a la diabetes, Galeno afirmó que era una enfermedad producida por la incapacidad del riñón para retener el agua. Esta hipótesis, como todo lo dicho por él, fue considerada un dogma y, por tanto, ningún médico posterior, en los siguientes trece siglos, se atrevió a dudar de las verdades reveladas en los tratados galénicos.

Rhazes (865–932) fue el primer gran médico árabe conocido en Occidente y describió el tratamiento de la diabetes basado en una dieta pobre en azúcares y harinas, pero fue Ibn Siná, mejor conocido con el nombre de Avicena (médico, filósofo, teólogo, geólogo y astrónomo, 980–1037), la gran figura árabe que influyó de manera profunda en la medicina occidental, este escribió más de 200 obras de temas diversos, donde sobresale su tratado médico denominado *Canon* (3) y en el cual es descrito, con lujo de detalles, el cuadro clínico de la diabetes, siendo Avicena el primero en reconocer la polifagia como un síntoma frecuente e importante y consignar la asociación entre la enfermedad y la impotencia sexual de los hombres. También observó la presencia de la gangrena diabética en los periodos finales de la enfermedad y lo frecuente de la forunculosis en dichos enfermos.

Aunque algunos historiadores le atribuyen el haber señalado el sabor dulce de la orina, el respetable y acertado historiador de la medicina

Garrison demostró que ello no aparece en ninguna parte de la obra de Avicena (4), pero quizá, más importante que lo anterior, es su intento de explicar el origen de la enfermedad, no como la consecuencia de una alteración del riñón sino de un daño del hígado. Con esta intuición clínica se adelantó, por siglos, a los futuros estudios experimentales de Claude Bernard.

La contribución del famoso Paracelso (1493–1541) a la comprensión de la diabetes consistió en hacer los primeros experimentos con la orina de pacientes diabéticos, en el año 1520, cuando trató de analizar los componentes químicos de la misma. Mediante la evaporación de la orina, extrajo un residuo salino que hizo que asociara este hallazgo con una hipotética alteración de los riñones, los cuales, supuestamente, no eran capaces de retener la sal del organismo y al perderse esta en grandes cantidades se producía la diabetes.

Aunque sus conclusiones fueron equivocadas, significaron la apertura conceptual subsiguiente a tratar de comprender el origen de la enfermedad por medio del análisis químico de la orina de los diabéticos. Este hecho promovió una corriente médica donde la constitución química de las distintas secreciones del cuerpo serían consideradas fundamentales para entender el origen de las enfermedades.

El inglés Thomas Willis (1621–1675) refirió en su libro *Pharmaceutice rationalis, sive Diatriba de Medicamentorum Operationibus in humano Corpore*, en 1664, un importante descubrimiento en relación con la diabetes: se dedicó a probar de manera rutinaria la orina de sus pacientes y redescubrió así, para la civilización de Occidente, que los diabéticos tenían una orina de sabor dulce. De esta manera, diferenció la poliuria causada por la diabetes insípida de la producida por la diabetes de orina dulce.

Willis trató de interpretar las razones de este sabor dulce y concluyó que era ocasionado por la presencia de ácidos y sales en la orina de los diabéticos. Además, detectó una relación entre el desencadenamiento del episodio diabético y de ciertas alteraciones previas del ánimo como la tristeza, las penas prolongadas y las depresiones del espíritu.

En 1682, el médico suizo Johan Von Brunner se dedicó a realizar pancreatomecías en perros, para aclarar la polémica de esa época entre si el páncreas era o no un órgano imprescindible para la vida y encontró que estos perros pancreatomecizados presentaron un cuadro de sed intensa, abundante emisión de orina y enflaquecimiento, pero no relacionó, de forma directa, la ausencia del páncreas con la existencia de la diabetes (5).

Robert Wyatt, en 1774, luego de evaporar la sangre y la orina de enfermos diabéticos, supuso la existencia de una sustancia análoga al azúcar que se encontraba aumentada en grandes proporciones en los diabéticos, pero fue Matthew Dobson en un trabajo sobre "Experimentos y observaciones de la orina en diabéticos", publicado en 1775 (6), quien encontró y confirmó que el sabor dulce de la orina era debido a la presencia de azúcar en ella y también lo aisló de la sangre de los pacientes diabéticos, luego de detectar su sabor dulce.

De estos hallazgos encontrados, Dobson concluyó que la disminución de peso y de fuerza en los diabéticos era la consecuencia de la pérdida de material nutritivo por la orina. Thomas Cawley, médico inglés, publicó en 1778 un artículo en el *London Medical Journal*, donde relata los resultados de una autopsia hecha a un paciente diabético (7), allí describe múltiples cálculos en el páncreas y atrofia importante del mismo. Es este informe el primero en relacionar directamente a la diabetes con una alteración pancreática. Rollo, en 1796, describió el olor acetónico en el aliento de los diabéticos y recomendó la alimentación escasa para tratarlos (8).

William Cullen (1712-1790), médico nacido en Edimburgo, escribió hacia finales del siglo XVIII un libro denominado *Líneas principales de la práctica de la medicina* (1776) y allí da el apellido a la diabetes de *mellitus* (dulce) y atribuye su etiología a un trastorno primario del sistema nervioso central (9).

Con el advenimiento del siglo XIX, la medicina se beneficia de los incipientes adelantos de la microscopía. Al poder examinar los órganos por medio del microscopio, surge la histología como un elemento científico primordial que ayuda a clasificar y comprender mejor las enfermedades.

En el transcurso del siglo XIX, tres mentalidades médicas aparecerán de manera definida:

1. La orientación anatomo-clínica, que busca la correlación patológica de la lesión microscópica y el cuadro clínico de la enfermedad.
2. La orientación fisiopatológica, que retoma el concepto de entender la enfermedad como un proceso dinámico, donde el paso de la salud a lo patológico era un cambio de carácter cuantitativo, químico y físico, pero no necesariamente cualitativo.
3. La orientación etiopatogénica, que es estimulada a partir de los estudios de Pasteur y Koch sobre la existencia de gérmenes como causantes de ciertas enfermedades infecciosas. La diabetes tendrá, a lo largo del siglo XIX, estos tres enfoques, con predominio de la explicación fisiopatológica y anatomoclínica.

Michel Eugéné Chevreul (1786-1889) prosiguió los estudios de Dobson sobre la orina de los diabéticos y en 1815 identificó la glucosa como el azúcar encontrado en la orina de los enfermos de diabetes, al darse cuenta que esta sustancia era idéntica al azúcar de uva (10). Home inventó la prueba de la espuma para diagnosticar el carácter diabético de la orina. Eberle, en 1831, comprobó que la orina de los diabéticos se fermentaba con facilidad, pero se pudría con dificultad. Ambrosiani, en 1835, logró fermentar el azúcar en la sangre.

Claude Bernard también hizo contribuciones fundamentales al conocimiento de la diabetes y al metabolismo de los azúcares, realizó experimentos con perros sometidos a dietas sin azúcar para tratar de evaluar, de mejor manera, el metabolismo de los carbohidratos. Hasta ese momento se creía que los organismos animales recibían el azúcar de la dieta y el organismo y que por medio del pulmón se destruía el azúcar; sin embargo, al encontrar cantidades importantes de azúcar en la vena hepática de estos animales, Bernard concluyó que no solo no existía un órgano que destruyese el azúcar, sino que se encontraba azúcar en toda sangre animal, así la dieta estuviese exenta de él. Luego, demostró que el órgano que producía el azúcar era el

hígado mediante el proceso bioquímico de la glicogénesis.

Si el hígado era el órgano productor y regulador del azúcar sanguíneo y la orina de los diabéticos estaba repleta de este, Bernard pensó que la diabetes *mellitus* se producía por un trastorno primario en la regulación del azúcar por parte del hígado. Se originó así la teoría de la glucogenia hepática incrementada como la explicación fisiopatológica de la diabetes. Esta teoría fue poco aceptada inicialmente en los medios científicos médicos de la época. En 1855, el mismo Claude Bernard produjo glucosuria en conejos, luego de la picadura del piso del cuarto ventrículo cerebral y de la galvanización central del nervio neumogástrico cortado.

Esta glucosuria duraba unas pocas horas y se acompañaba de hiperglicemia. Concluyó que esto era debido, en esencia, a un estímulo secundario del hígado que producía una mayor descarga de azúcar, ante la influencia del sistema nervioso central. También describió Bernard algunos hallazgos de patología en la diabetes, como la presencia de sangre azucarada, sin excepción, en todos los órganos, hipertrofia del hígado y relató haber encontrado atrofia del páncreas en ocasiones.

Hasta los trabajos de Claude Bernard se pensaba que la causa de la diabetes se debía exclusivamente a la influencia de cierto tipo de alimentación, como insuficiente, únicamente vegetal, el abuso de las bebidas fermentadas y azucaradas como la sidra o la bebida de peras o también al uso muy frecuente del té. Los descubrimientos de Bernard sobre la diabetes fueron consignados en *Lecciones de fisiología experimental* (1855-1865). Aunque la totalidad de los textos sobre la diabetes y el páncreas escritos por Bernard se publicaron en su libro *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*, de 1870.

En 1848, Hermann y Fehling perfeccionaron la técnica diagnóstica de la determinación del azúcar en la orina, prueba que continuó vigente hasta el siglo actual. El gran clínico Thomas Addison y Sir William Gull describieron el xantoma diabético. En 1869 y a sus 22 años, Paul Langerhans presentó

su tesis sobre la histología del páncreas como requisito para graduarse de médico, allí señaló la presencia de un conglomerado celular que tenía la forma de pequeñas islas, pero no pudo explicar su función específica.

En 1870, Chauffard y Hanot designaron como diabetes bronceada a un cuadro clínico consistente en la combinación de cirrosis pigmentaria y diabetes. Nueve años más tarde, el famoso clínico Von Recklinhausen determinó los dos pigmentos de la diabetes bronceada y le dio el nombre de hemocromatosis a la entidad.

En 1880, un discípulo de Claude Bernard, el francés Etienne Lancereaux fue el primero en diferenciar la existencia de dos tipos clínicos de diabetes: a una la denominó diabetes "flaca" o aguda y mostró que se producía en pacientes jóvenes y era rápidamente mortal. La otra forma que encontró la llamó diabetes "estable" y observó que se producía en los adultos obesos y tenía un mejor pronóstico que la "flaca". En relación con la etiología, Lancereaux afirmó que la diabetes era un síndrome de diversos orígenes, aunque relacionó algunas formas de diabetes con atrofia del páncreas (11).

Condiscípulo de Lancereaux fue el también francés Apollinaire Bouchardat, quien fuese el precursor del tratamiento dietético efectivo para la enfermedad. Bouchardat recomendó el ayuno, la disminución de los carbohidratos en la dieta, el consumo de pan de gluten y el ejercicio físico como terapia coadyuvante de los enfermos diabéticos. En su terapéutica dice que los diabéticos deben: "disminuir la cantidad de pan y de manjares feculentos. Prescribir carnes, huevos, pescados y legumbres no feculentas, pero todo en cantidad moderada. Consumir alimentos más salados que lo de costumbre y vino generoso" (12).

En 1889, el italiano Julio Vassale tuvo el mérito de haber iniciado los estudios sobre la secreción interna del páncreas, pues ligó los conductos excretores del páncreas de perros, lo que provocó la destrucción del tejido acinoso, pero no la de los islotes de Langerhans. Este hallazgo fue el precursor de los adelantos posteriores en el conocimiento del páncreas endocrino y exocrino.

## Materiales y métodos

### Primer descubrimiento serendípico

En 1889, Oscar Minkowski y José Freier Von Mering decidieron realizar experimentos conjuntos en perros para intervenir en una de las polémicas científicas de la época que venía desde finales del siglo XVII, la cual consistía en saber si el páncreas era un órgano esencial para la vida.

Von Mering pensaba que no y que era posible que ciertas grasas indispensables para el metabolismo del organismo se absorbieran sin necesidad de la presencia de los fermentos pancreáticos. Minkowski le propuso, entonces, demostrar esta hipótesis mediante la pancreatectomía total de un perro.

Luego de la cirugía, el ayudante del laboratorio se quejó de que el perro orinaba demasiado y mantenía sucio el lugar. Von Mering y Minkowski fijaron su atención en el animal y descubrieron que la poliuria iba acompañada de otros síntomas clínicos que eran idénticos a los que presentaban los enfermos de diabetes *mellitus*. Este hallazgo casual los llevó a reorientar por completo el experimento y a postular una nueva hipótesis: la relación causal entre la ausencia de páncreas y la aparición de la diabetes *mellitus* (13).

Minkowski hizo otras pancreatectomías y además realizó trasplantes subcutáneos de tejido pancreático en algunos de los perros sin páncreas y demostró que los síntomas de la diabetes se revertían o no volvían a aparecer (14). Con ello confirmaron, por completo, la asociación causal entre la alteración del páncreas y el desarrollo de la diabetes.

Este hecho es un claro descubrimiento de serendipia clásica y la sagacidad de los investigadores para dar significado a los síntomas del perro se debió a que, para ambos, el problema de la diabetes era un tema conocido e investigado con anterioridad.

Minkowski nació en Alexsten (Rusia), en 1853, y se formó como cirujano e internista del hospital Orden de la ciudad de Colonia (Alemania). A los 26 años ya había hecho el descubrimiento del ácido B-oxibutírico en la orina de los diabéticos graves. Posteriormente, demostró que existía una tensión

disminuida del anhídrido carbónico en la sangre de los diabéticos, una reserva alcalina menor durante el coma diabético y por ello recomendó la alcalinoterapia en el tratamiento de la acidosis diabética.

Además, Minkowski planteó la teoría de que la esencia del problema en la diabetes consistía en la incapacidad de producir una suficiente combustión de hidratos de carbono en la periferia como, por ejemplo, en los músculos.

Von Mering, médico alemán nacido en Colonia en 1849, también estuvo dedicado al estudio de la diabetes y antes de los experimentos con Minkowski había llevado a cabo, en 1886, el descubrimiento de la diabetes renal secundaria al uso del glucósido floridicina, compuesto de cortezas de raíz de manzano, pera, cerezo y ciruelo.

Adolf Kussmaul describió en detalle las manifestaciones clínicas del coma diabético y relacionó la presencia de acetona, el cuadro acidótico y el tipo de respiración característica. Theodor Von Frerichs (1819-1885), quien era alemán, fue el fundador de una escuela clínica que se dedicó a tratar enfermos diabéticos y a investigar sobre la diabetes. A Frerichs se le debe la primera gran monografía de la diabetes (1784), basada en 400 casos de su experiencia personal y en 55 autopsias hechas a diabéticos.

Su discípulo Bernhard Naunyn escribió una terapéutica para diabéticos en 1898 y sus recomendaciones dietéticas tuvieron influencia en toda la medicina europea durante casi 20 años. La dieta de Naunyn se basaba en un régimen pobre en féculas con "125 gm de proteínas y grasa en cantidad" (15). Además, promulgaba la vigilancia continua de los niveles de la glucosuria, adecuando la dieta a dichas concentraciones.

Naunyn postuló una teoría de la diabetes según la cual, el hígado del diabético poseía una incapacidad para convertir el azúcar en glucógeno y de ahí los altos niveles sanguíneos de glucosa. Stadelmann, discípulo de Naunyn, introdujo el concepto del coma diabético como una acidosis de pronóstico fatal y también estudió las relaciones del ácido B-oxibutírico con el coma diabético y los efectos de la terapia con álcali.

Carl Von Noorden, otro alemán, elaboró un estudio especial acerca de la dietética en los

diabéticos y concluyó que existía en la perturbación de la enfermedad una superproducción de azúcar sanguíneo como consecuencia del glucógeno del hígado. Lo anterior lo relacionó con una progresiva descomposición de glucógeno, por causa de la disminución de la secreción pancreática, por lo que recomendó una dieta de harina de avena y la reducción de elementos azucarados (16).

En 1893, Gustavo Edouard Laguesse planteó la teoría de que los islotes descritos por Langerhans proporcionaban una secreción interna que quizá influía en el metabolismo de los carbohidratos, esta hipótesis tratará de ser probada por varios investigadores en el inicio del siglo XX (17).

### La etapa preinsulínica

A comienzos del siglo XX existía el consenso, en la comunidad científica, de que la clave del origen de la diabetes radicaba en tratar de identificar esa desconocida sustancia que producía el páncreas y que al faltar causaba la enfermedad. En 1901 y mediante estudios paralelos, pero independientes, el patólogo americano Eugene Lindsay Opie y el ruso Leonid Sobolow describieron la degeneración hialina hepática de pacientes fallecidos de diabetes. En su tratado sobre la diabetes, Lindsay Opie estableció que la diabetes podía ser causada por una lesión del páncreas y esta tendría el carácter de una destrucción o una injuria a los islotes de Langerhans (18).

Además, en la primera década también se dieron otros adelantos científicos que modificaron la concepción de la fisiología y la bioquímica. En 1901, el japonés Jokichi Takamine y el norteamericano Thomas Bell Aldrich aislaron la adrenalina. En 1902, William Maddick Bayliss (1860–1924) y Ernest Henry Starling (1866–1927) descubrieron la secretina, sustancia formada por la acción de un ácido intestinal y llevada por la sangre al páncreas, donde estimulaba la secreción del jugo pancreático; pero lo más importante es que ellos mismos definieron el concepto de "hormona" en 1905 y lograron posicionar en la comunidad científica "la idea de que ciertos órganos podían producir sustancias capaces de ejercer una influencia poderosa sobre otras partes del cuerpo" (19).

La comprensión fisiopatológica de la incipiente Endocrinología favorecía y reafirmaba

la búsqueda de la sustancia del páncreas implicada en el trastorno diabético, de allí los numerosos intentos hechos para encontrarla. Zuelzer, en 1908, logró aislar un macerado de alcohol y extracto pancreático y lo inyectó en algunos pacientes diabéticos, pero estos presentaron convulsiones y ello obligó a suspender los experimentos. Es factible que hubiese sido una reacción hipoglicémica, pero se interpretó, en ese momento, como una reacción tóxica por el extracto y se especuló sobre la imposibilidad de aplicarlo a los seres humanos.

Otros intentos similares por parte de médicos como Hedón e Ibrahim también fracasaron; sin embargo, el rumano Paulesco elaboró otro extracto pancreático y luego de inyectarlo a perros demostró efectos hipoglicémicos en ellos, pero el comienzo de la Primera Guerra Mundial le impidió publicar los resultados de sus trabajos. Solo hasta después de 1925 los hizo conocer, cuando ya eran públicos los hallazgos de Banting y Best.

En 1909, Jean de Meyer le dio el nombre de Insulina a la todavía hipotética hormona pancreática, implicada en la regulación del metabolismo de los azúcares (20). En 1916, sir Edward Sharcey Schafer postuló que la diabetes se producía por la falta de la hipotética insulina, sin embargo, tampoco pudo aislar dicha sustancia.

Con el paso de los años y el incremento de los fracasos por parte de los científicos para aislar la enigmática hormona pancreática que actuaba, supuestamente, sobre el azúcar sanguíneo, algunos optaron por pensar que quizá esta sustancia se utilizaba muy rápido por parte del organismo y, por ende, no se acumulaba en la sangre y además debía ser de una naturaleza muy inestable, pero este concepto evolucionó a otras teorías que se fueron apartando de la búsqueda inicial de la insulina. El grupo de fisiología de Ontario (Canadá), liderado por Macleod, y otros centros norteamericanos y europeos comenzaron a pensar que quizá la función del páncreas consistía en la purificación de la sangre que circulaba a través de él, destruyendo sustancias tóxicas que imposibilitaban la degradación del azúcar.

De esta manera, no tenía que existir una sustancia pancreática especial como la hipotética

insulina. Se comenzó así el abandono de la búsqueda científica de la enigmática hormona y un ambiente pesimista comenzó a predominar en los investigadores. En esta etapa, el único adelanto relativamente útil en el tratamiento de la diabetes se debió a la terapia dietética recomendada por Allen, quien instauró las llamadas dietas de “hambre” con menos de 500 calorías al día, que en ese momento significaron la única fuente de sostén vital de los diabéticos (21). No obstante, casi el 100% de los niños diabéticos morían antes de un año de instaurarse la enfermedad y los adultos sobrevivían pocos años en condiciones de gran sufrimiento físico y mental.

### El joven profesor Frederick Banting

Frederick Banting nació en 1891, en una finca cercana al pueblo de Alliston, Ontario. Fue un niño sobresaliente en los deportes y muy normal en sus estudios, aunque poseía la afición de pintar al óleo. Luego de una etapa fugaz cuando creyó que su vocación era ser misionero religioso, ingresó a la Facultad de Medicina de la universidad de Toronto.

Estimulado por su maestro, el doctor Clarence Leslie Starr, cirujano afamado de un hospital de niños, se dedicó a la cirugía ortopédica y obtuvo su grado en 1916. Se alistó como teniente cirujano y participó en la Primera Guerra Mundial.

En 1918 fue herido por balas de ametralladora en su antebrazo derecho y le iban a amputar la extremidad ante la posibilidad de una gangrena. Banting rechazó la cirugía y aceptó el riesgo de morir, sin embargo se curó y regresó a trabajar como médico interno en el hospital de niños de Ontario.

Al poco tiempo abrió su consultorio privado en la ciudad de London, Ontario. Pasaron dos angustiosos meses en los cuales el joven cirujano no tuvo ningún paciente y ante la situación de extrema penuria económica, decidió conseguir unas horas de cátedra en la Universidad de Western Ontario, como profesor auxiliar de Anatomía, Fisiología y Clínica Quirúrgica. Con 29 años, un futuro incierto y un trabajo de profesor más por necesidad que por vocación, Banting no podía imaginar lo que le sucedería a su vida en unos cuantos meses.

### La extraña noche del 30 de octubre de 1920

En la noche del 30 de octubre de 1920, Banting comenzó a preparar su clase de fisiología del páncreas que daría a los estudiantes de Medicina dos días después. Su conocimiento del metabolismo de los azúcares y la diabetes *mellitus* era muy superficial, pues su actividad previa de ortopedista de guerra lo había alejado de los estudios de Medicina Interna.

Leyó dos textos que le causaron una gran curiosidad. El primero, la descripción de Minkowski y Von Mering de sus experimentos con perros con pancreatectomías y la presentación de la diabetes *mellitus*. El segundo, una copia de la tesis de Langerhans donde este describe los islotes del páncreas e informa que ellos no tienen conducto excretor al intestino.

Ambas informaciones eran bien conocidas por parte de la comunidad científica, pero para el joven Banting era un conocimiento nuevo y, emocionado, pensó por sí mismo lo que otros ya habían pensado: la diabetes *mellitus* era producida por un daño en el páncreas y lo más seguro era que los islotes sin función aparente, descubiertos por Langerhans, tuviesen que ver con la enfermedad.

Cansado y satisfecho de sus nuevos conocimientos, para ser enseñados en clase, se dispuso a acostarse cuando decidió hojear la última revista de *Cirugía, Ginecología y Obstetricia*, a la cual estaba suscrito y le había llegado ese mismo día. Para su sorpresa, encontró un artículo que tenía que ver con el tema del páncreas y decidió leerlo. El texto denominado “Relación entre los islotes de Langerhans y la diabetes, con una referencia especial a la litiasis pancreática”, era escrito por el doctor Moses Barron, de Minneapolis. Allí se explicaba que, al ser bloqueados los conductos pancreáticos por la presencia de los cálculos, la glándula se atrofiaba, con excepción de los islotes de Langerhans. Al ligar los conductos pancreáticos en animales de experimentación estos no presentaban diabetes *mellitus* (22).

Banting se acostó, pero le era difícil dormir; en el entresueño pensaba en los textos leídos y su motivación había dejado de ser la de repetir unos datos a los estudiantes, por la de una auténtica

curiosidad de saber el origen de la misteriosa y mortal diabetes mellitus. A las 2 de la madrugada se despertó de forma súbita, encendió la luz y con emoción escribió en su cuaderno de notas lo siguiente: "Ligar el conducto pancreático de los perros. Esperar de seis a ocho semanas para que se verifique la degeneración del órgano. Extirpar los residuos y hacer con ellos un extracto" (23) (este ensayo biográfico es de enorme importancia en la historia de la ciencia, porque De Kruif tuvo la oportunidad de entrevistar a Banting y su relato de estos hechos y sus percepciones los hizo el propio investigador).

Banting, que en la noche anterior era un profesor sin vocación que preparaba una clase, se levantó como un investigador, convencido de que ese experimento que había ideado y descrito, en pocas frases, lograría el descubrimiento exitoso de la cura de la diabetes. Él no conocía que similares reflexiones ya habían motivado a una legión de investigadores para tratar de encontrar la sustancia producida por los islotes.

De manera inexplicable, un médico joven, sin experiencia investigativa, estaba convencido de poder resolver un problema que llevaba 25 años sin ser solucionado por los mejores cerebros médicos de la época.

El caso de Banting, hasta aquí, es paradigmático de la serendipia bibliográfica, en la modalidad de serendipia clásica, pues el lector no estaba buscando resolver el problema de la diabetes y más allá: el lector Banting ni siquiera se propuso, al comienzo, leer como un científico, ya que no lo era. Además, esta serendipia es de predominio inconsciente, pues la idea del experimento clave le surgió luego de dormir, aunque se acostó sobrecitado con las posibilidades creativas de lo leído; pero más que un hecho aislado de serendipia bibliográfica, lo que surge con Banting es un típico patrón de "lector serendípico" que lee desde su presente toda la información del pasado y la actualiza por medio del asombro y la curiosidad. Además, su método es hojear y realizar preguntas creativas sobre lo leído, es decir, buscarle un sentido a lo que lee, que no se encuentra explícito en el texto.

La mayoría de los intentos anteriores por extraer la sustancia clave de los islotes del páncreas habían fracasado porque el macerado se hacía de

toda la glándula y los jugos digestivos pancreáticos destruían las moléculas de insulina. Banting, en su serendipia bibliográfica, leyó los distintos textos y estableció entre ellos una asociación que no estaba presente en los textos aislados, de allí que pueda concebir el experimento perfecto sin cometer los errores de tantos investigadores experimentados y con gran dominio teórico del metabolismo del páncreas. La diferencia radicó en que los limitados conocimientos de Banting fueron conectados por él en un nuevo contexto de significación y sentido epistemológico.

Además, Banting leyó por vez primera, es decir, como si fuesen nuevos unos datos que al ser muy conocidos por los investigadores dejaron de tener interés y fueron considerados viejos e históricos. La serendipia bibliográfica presupone un lector para quien ningún dato es histórico, entendida su historicidad como un dato que ya no puede aportar al conocimiento nuevo. Banting leyó todos los textos como datos presentes, actuales, vivos para la reflexión y no como datos fósiles, muertos, que es lo común en la mayoría de los investigadores que piensan que lo escrito en el pasado ha dejado de tener importancia real para la ciencia del presente y del futuro.

En los siguientes meses, el joven Banting reafirmó su convicción de que debía llevar a la práctica su experimento y tomó la decisión de dejar la cirugía ortopédica, la docencia universitaria y sus proyectos futuros de ser un médico con consultorio privado. Fue entonces a visitar al prestigioso fisiólogo e investigador de la misma Universidad de Ontario, el doctor J. J. R. Macleod.

### El sueño hecho realidad

Frederich Banting llegó, a comienzos del año de 1921 donde el profesor Macleod, le explicó su idea y le solicitó 12 perros, un laboratorio, un ayudante y 10 semanas de plazo para mostrar los resultados. El mérito de Macleod radica, tal vez, en que a pesar de no encontrarse ya convencido de que la solución al problema de la diabetes fuese la búsqueda de la sustancia pancreática y que con seguridad debió sonreír ante un joven cirujano inexperto que pretendía resolver un dilema científico tan complejo, decidió darle a Banting lo que pedía.

Las razones para ello parecen ser más méritos de la terquedad de Banting que algún grado de confianza de Macleod en el éxito del experimento, pues el mismo Macleod relató en su versión del descubrimiento de la insulina, escrito en 1922, que:

“Banting habló conmigo a mediados de mayo de 1921. Yo encontré que el doctor Banting solo tenía un conocimiento superficial de los libros de texto, acerca del trabajo de los efectos de los extractos pancreáticos en la diabetes y tenía una mínima familiaridad práctica con los métodos para afrontar un problema que yo ya venía investigando en mi laboratorio”(24).

El texto de Macleod ha sido leído como una argumentación personal para tratar de justificar que él se adjudicó, en buena parte, el descubrimiento de la insulina hecha por Banting y Best, y por ello recibió el Premio Nobel con Banting, cuando muchos testimonios de dicha época afirman que Macleod nunca creyó en el experimento de Banting, pues apoyaba la teoría de que no se requería de una sustancia pancreática. Solo cuando el éxito fue evidente se hizo partícipe del mismo en calidad de director general del Laboratorio de Investigación Fisiológica de la Universidad de Ontario. Banting muy molesto rechazó públicamente que le hubiesen dado también el premio a Macleod y compartió su dinero y su prestigio de descubridor de la insulina con Charles Best.

El ayudante asignado fue un estudiante de Medicina, de 22 años, profundo conocedor de la química de los carbohidratos, llamado Charles Best. El 16 de mayo de 1921 comenzaron la tarea de ligar los primeros conductos pancreáticos, pero estos intentos fueron fallidos, porque la ligadura produjo necrosis de los conductos y se formaron neoconductos que protegieron al órgano de la atrofia; sin embargo, Banting corrigió su técnica quirúrgica y, demostrando su talento como cirujano, inventó una forma más simple de realizar las pancreatectomías totales en los perros de investigación.

El 27 de julio de 1921 extrajeron los islotes de Langerhans de un páncreas atrofiado, los cortaron en pequeños trozos, los congelaron en salmuera y luego los maceraron en 900 cc de solución salina.

Este extracto lo inyectaron a un perro diabético pancreatectomizado que agonizaba y a los pocos minutos observaron que el nivel del azúcar en la orina del perro descendió hasta desaparecer y el animal se recuperó casi milagrosamente. A las cinco horas el perro se encontraba muerto.

Luego de este primer éxito, utilizaron extractos del hígado y del bazo sin ningún resultado. Después de varias experiencias similares, se dieron cuenta que para mantener vivo a un perro durante tres días se necesitaba el páncreas de dos perros sanos. El 19 de agosto de 1921 lograron mantener a una perra viva durante ocho días, con el sacrificio de cinco perros, y convencidos de que en los islotes se encontraba la sustancia buscada por tanto tiempo la denominaron: isletina (25).

Para esta época, el dinero y los perros dados por Macleod se habían acabado. Banting vendió su carro para continuar los experimentos, además, ellos estaban preocupados por lo impráctico del método para aislar la isletina. En estas circunstancias apareció el profesor V. E. Henderson, quien pagó a Banting para realizar una serie de lecturas científicas para su instituto de farmacología.

De nuevo, otra serendipia bibliográfica estaba por surgir. Las lecturas de Banting lo llevaron a repasar y hojear un libro clásico sobre diabetes escrito por Laguesse en 1893. Allí refería el autor que los páncreas de los recién nacidos eran ricos en islotes de Langerhans y pobres en células secretoras del jugo digestivo. De manera inmediata, el “investigador serendípico” Banting relacionó este dato con su búsqueda de mejorar la extracción de la isletina e imaginó otra hipótesis: si los páncreas de los recién nacidos eran más ricos en islotes de Langerhans, era de suponer que los páncreas de los embriones debían tener todavía más cantidad de islotes productores de isletina.

A continuación, recordó su infancia campesina y supo que las vacas que llevaban al matadero las preñaban antes para que engordaran más. Entonces, fueron al matadero de la ciudad y consiguieron los órganos pancreáticos de nueve embriones bovinos ricos en isletina. En este caso, estamos ante una serendipia bibliográfica, de modalidad pseudoserendípica de predominio

consciente, pues Banting estaba buscando resolver el problema de la extracción de la sustancia.

A los pocos meses ellos descubrieron que para la extracción del páncreas basta con agregarle alcohol acidificado en lugar de agua salada y de esta forma se detenía la acción deletérea del jugo digestivo sobre la isletina y así quedaba lista para su uso. Convencidos ya de su éxito total se inocularon a sí mismos porciones del extracto para confirmar que no fuese tóxico en los humanos. Luego lo aplicaron al médico diabético Joe Gilchrist, amigo de Banting, con un resultado espectacular.

En diciembre de 1921, Banting escribió los resultados de sus investigaciones, en un trabajo titulado "Secreción interna del páncreas". En uno de sus apartes dice: "Si el extracto produce una disminución del porcentaje del azúcar en la sangre y en el azúcar excretado por la orina, está justificado pensar que dicho extracto contiene la secreción interna del páncreas" (26).

Poco después, Banting fue invitado en compañía de Macleod (quien se dio cuenta al final de los experimentos de Banting y Best, de la gran importancia de su descubrimiento) a un congreso médico en la Universidad de Yale en Estados Unidos y fue allí donde Banting leyó su memorable trabajo experimental.

El 11 de enero de 1922 agonizaba un joven diabético, de 14 años, de nombre Leonard Thompson en el hospital de Toronto, su glicemia era de 500 mg/dl, eliminaba 3,5 litros de orina al día y venía sometido a una hiponutrición de Guelpa-Allen de 450 kilocalorías/día. Se le puso una dosis de insulina y para decirlo en palabras de Banting: "el muchacho se hizo más inteligente, tuvo mejor aspecto y dijo que se sentía fuerte" (27). Este fue el tercer ser humano tratado con insulina.

Macleod sugirió cambiarle el nombre a la sustancia de isletina por el de insulina, aunque esta petición nunca tuvo una justificación clara. El Premio Nobel de Medicina, como ya se mencionó, le fue otorgado a Banting y Macleod en 1923.

## Conclusiones

En síntesis, las serendipias bibliográficas realizadas por Banting fueron las que condujeron

al descubrimiento exitoso de la insulina, que además cambió toda la orientación fisiopatológica en la diabetes *mellitus* y contribuyó, más adelante, a otros descubrimientos de hormonas corporales.

Pienso que se ha demostrado con claridad que Banting poseía un "patrón de lectura serendípica" que le permitió convertir lo leído en ideas creadoras de un descubrimiento fundamental para la historia de la ciencia, método que podría ser susceptible de ser enseñado y practicado por otros. Aquí es donde radica la importancia del ejemplo propuesto y analizado en detalle. Además, para realizar descubrimientos de serendipia bibliográfica solo se requiere la existencia de bibliotecas y, por supuesto, del tipo de lector descrito.

## Declaración de fuentes de financiación

El estudio presentado no recibió ningún tipo de financiación.

## Conflictos de interés

El autor declara que no tuvo conflictos de interés en relación con el presente artículo.

## Referencias

- [1] The Sushruta Samhita. Kaviraj Kunja Lal Bhishagratna (traducción al inglés). Calcuta: Kashi Ghoses Lane; 1907-1911.
- [2] Capadocia A. Obra médica. Miguel E. Pérez Molina (ed.). Madrid: Akal Clásica; 1998.
- [3] The Canon of medicine (al-Qānun fi'l-tibb). Adaptación de Laleh Bakhtiar. Chicago: Kazi publications; 1999.
- [4] Fielding G. Introducción a la historia de la medicina. Madrid: Calpe; 1922. 118 p.
- [5] von Brunner JC. Experimenta nova circa pancreas. Accedit diatribe de lympha & genuinopancreatisusu. Lugduni Batavorum, Holanda: apud Theodorum Haak; 1709.
- [6] Dobson M. Experiments and observation on the urine in diabetes, communicated by

- Dr Fotherhill. *Med Obs Inq.* 1776;5:298–316.
- [7] Cawley T. A single case of diabetes, consisting entirely in the quality of the urine; with an inquiry into the different theories of that disease. *London Med J.* 1788;9:286–308.
- [8] Rollo J. *Causes of the Diabetes Mellitus.* 2.a ed. Londres: C. Dilly; 1798.
- [9] Cullen W. *First lines of the practice of physic.* Nueva York: Duyckinck; 1806.
- [10] Chevreul ME. Note sur le sucre de diabetes. *Ann Chim.* 1815;95:319–20.
- [11] Lancereaux E. Notes et reflexions a propos de deux cas de diabète sucré avec alteration du páncreas. *Bull Acad Méd.* 1877;2(1):15–1235.
- [12] Bouchardat A. *Nuevo formulario magistral: precedido de algunas consideraciones sobre el arte de recetar.* La Habana: Imprenta del Gobierno y Capitanía General por S. M; 1845;2. 374 p.
- [13] Von Mering J, Minkowski O. *Diabetes Mellitus nach pancreasexstirpation.* *Arch Path Pharmac.* 1889–1890;26:371–87. <https://doi.org/10.1007/BF01831214>
- [14] Minkowski O. Die Lehre vom pancreas – Diabetes in ihrer geschichtlichen Entwicklung. *Munch Med Wschr.* 1929;76:311–15.
- [15] García-Sabell D. El pensamiento patológico. En: Entralgo PL, director. *Historia universal de la medicina.* Barcelona, Salvat Editores; 1975. 144 p.
- [16] Noorden CV. *New aspects of diabetes, pathology and treatment.* Nueva York: E. B. Treat & Company; 1913.
- [17] Laguesse GE. Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancreas. *CR Soc Biol.* 1893;45:819–20.
- [18] Opie L. *Disease of the pancreas, its cause and nature.* Filadelfia, Estados Unidos: Lippincott Company; 1903.
- [19] Papp D. *Ideas revolucionarias en la ciencia.* Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1993. 228 p.
- [20] De Meyer J. Action de la sécrétion interne du pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale. *Arch Fisiol.* 1909;7:96–9.
- [21] Allen F. *Total dietary regulation in the treatment of diabetes.* Nueva York: The Rockefeller Institute for Medical Research; 1919.
- [22] Barron M. The relation of the islets of langerhans to Diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynec Obstet.* 1920;31:437–48.
- [23] de Kruif P. *Hombres contra la muerte.* Barcelona: Editorial Luis de Caralt; 1949. 61 p.
- [24] Macleod JJ. History of the research leading to the discovery of insulin. *Bull Hist Med.* 1978, 52(3):295–312.
- [25] Martí-Ibáñez F. El descubrimiento de la insulina. *Maravilla bioquímica. Revista MD.* 1971 oct.;9(10):86–94.
- [26] Banting F, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7:251–66.
- [27] Banting F. The history of insulin. *Edinburg Med J.* 1929;36:1–18.

## Política editorial

### Enfoque y alcance

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

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

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

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

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

### Generalidades del proceso de publicación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ética

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

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

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

5. **Órgano rector:** la revista tiene una estructura editorial que es pública en su sitio web y que está compuesta por: un editor jefe, editores científicos asociados y un comité editorial y científico. También tiene un área de coordinación editorial y producción, encargada de apoyar la gestión de la revista y todos sus procesos técnicos y profesionales de publicación.
6. **Equipo editorial/Información de contacto:** la revista incluye la información completa de su estructura editorial, perfiles, Orcid o información a CV en línea de sus integrantes.
7. **Derechos de autor y licencias:** la revista declara cuál es la relación con sus autores en cuanto a los derechos de los manuscritos aprobados y la relación que establece con sus lectores, a través de una licencia Creative Commons.
8. **Cargos al autor:** la revista declara de manera explícita que funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", es decir, que no tiene costos de sometimiento ni de publicación para sus autores.
9. Proceso para identificar y tratar las denuncias de mala conducta en la investigación: la revista declara que sigue los flujogramas (procedimientos) del COPE para tratar los potenciales casos de dilemas éticos o de malas prácticas en la investigación y publicación científica.
10. **Ética en la publicación:** la revista tiene una política de ética que promueve la integridad científica y que se traduce en procedimientos para propiciar y verificar la calidad de los manuscritos.
11. **Periodicidad de la publicación:** la frecuencia de la revista está indicada, claramente, en las políticas de la revista.
12. **Acceso:** la tarifa específica cómo es el acceso a sus contenidos. No tiene costos de suscripción y su acceso es abierto, bajo una licencia Creative Commons.
13. **Archivamiento:** la revista tiene política de preservación y lo declara en sus pautas.

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

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

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

integridad de cualquier parte de un manuscrito, de manera que se aclare o se resuelva cualquier duda que surja al respecto.

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

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

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

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

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

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

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

de conocimiento en Endocrinología y que cada manuscrito llegue, en la mejor versión posible, a un lector especializado.

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

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

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

## Sistema de evaluación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Presentación de manuscritos

### Tipos de manuscritos

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

**Artículos originales de investigación.**

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

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

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

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

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

También, se pide a los autores que sigan las instrucciones para la elaboración y escritura

de revisiones sistemáticas de PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>)

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

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

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

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

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

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

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

**Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas.** En esta sección la revista publicará documentos para el interés de los especialistas y de la práctica clínica en Endocrinología, bajo las tipologías textuales de consensos, recomendaciones y guías. También, se publicarán artículos, notas o ensayos de reflexión sobre temas coyunturales para la Endocrinología, bajo la tipología textual de perspectivas. Estos documentos no tendrán límites de extensión, salvo los que se definan en su proceso de arbitraje por pares o según el criterio del editor responsable o el editor jefe. En cuanto a su estructura, los documentos siempre tendrán título, resúmenes estructurados (descripción de su propósito, contenidos y contribuciones o conclusiones), palabras clave, una introducción, desarrollo de sus contenidos, un apartado de conclusiones y un apartado final de referencias.

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

### Estructura de los manuscritos

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

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

a) **Título.** El título debe ser conciso y reflejar de manera adecuada, precisa, el tema del manuscrito.

b) **Información de los autores.**

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

<https://orcid.org/register>

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

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

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

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

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

d) **Palabras clave.** Todos los manuscritos, incluyendo los casos

clínicos, deben tener entre 6 a 12 palabras. Las palabras clave se deben seleccionar utilizando la siguiente herramienta de los descriptores en ciencias de la salud, DeCS/MeSH:

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

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

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

**Estilo de citación.** La revista sigue el estilo de citación de Vancouver. Recomendamos que se consulten las instrucciones del siguiente manual, 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](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

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

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

## Sometimiento

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

1. **Política editorial.** Los autores deben conocer, antes de enviar un manuscrito a la revista, su política editorial. Allí es importante identificar las líneas temáticas de interés principal para la revista, los tipos de manuscrito que se aceptan (su estructura y condiciones), las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta y la dinámica del proceso de evaluación.
2. **Carta de sometimiento.** Los autores deben presentar una carta de sometimiento en la que presentan el manuscrito, declaran que es original y que no ha sido enviado simultáneamente a otra revista.
3. **Declaración de conflictos de interés y aval del comité de ética.** Los autores del manuscrito deben diligenciar un formato de declaración de conflictos de interés. También, si la investigación de la que se deriva el manuscrito fue sometida a un aval del comité de ética de la institución financiadora, se debe enviar ese aval como soporte de la postulación.
4. **Normas de estilo.** Los manuscritos se pueden someter a la revista sin que se siga de manera estricta el estilo de citación de la revista o algunos aspectos menores de formato. Sin embargo, si el manuscrito resulta aprobado de la evaluación por pares, los autores tendrán que hacer las revisiones necesarias para ajustarlo al estilo.
5. **Envío.** Los manuscritos deben ser enviados a través de la plataforma de la revista, en el siguiente enlace:

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

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



Boehringer  
Ingelheim

Jardiance®  
(empagliflozina)



Jardiance Duo®  
(empagliflozina / metformina HCl)



Trayenta®

(linagliptina) 5 mg comprimidos

Trayenta® Duo

(linagliptina/metformina HCL)



Glyxambi®  
(empagliflozina/  
linagliptina)



Trayenta Duo®



INFORMACIÓN PRECISIÓN  
SOLICITE EN EL CENTRO DE  
ATENCIÓN AL PACIENTE

Trayenta®



INFORMACIÓN PRECISIÓN  
SOLICITE EN EL CENTRO DE  
ATENCIÓN AL PACIENTE

Jardiance Duo®



INFORMACIÓN PRECISIÓN  
SOLICITE EN EL CENTRO DE  
ATENCIÓN AL PACIENTE

Jardiance®



INFORMACIÓN PRECISIÓN  
SOLICITE EN EL CENTRO DE  
ATENCIÓN AL PACIENTE

Glyxambi®



INFORMACIÓN PRECISIÓN  
SOLICITE EN EL CENTRO DE  
ATENCIÓN AL PACIENTE

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: (+001) 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<sup>1,2</sup>**

- // 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)<sup>1,2</sup>
- // Con SOLIQUA® 55% de los pacientes lograron la meta<sup>1</sup>
- // Seguridad cardiovascular establecida<sup>3,4</sup>



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA  
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

AYUDANDO A SUS PACIENTES A ENCONTRAR  
**EL EQUILIBRIO PERFECTO<sup>5,6</sup>**

**Toujeo®**  
insulina glargina 100U/ml

Ahora para pacientes con diabetes mellitus desde los **6 años** de edad<sup>5</sup>



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA  
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

**SANOFI**

## REFERENCIAS:

1. Arora 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-1 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 Metocombinants in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-0 Randomized Trial. *Diabetes Care* Aug 2016; do:160917; 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* 2017;367:319-28. 4. Pfeiffer MA, M.O., Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. II. 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 solo 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 4737, MAT-CO-2102247 - 06/21.