

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 8, número 4, 2021

En esta edición

Cambios demográficos y diabetes

Uso inicial de insulina en pacientes hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2

Receptores tiroideos de estrógenos y progesterona: ¿cumplen estos una función en el desarrollo del cáncer papilar de tiroides en los hombres?

Fragilidad en personas mayores con diabetes

Anatomía microscópica normal de la glándula tiroides: principios básicos para el residente de Endocrinología y anatomía patológica con una breve nota histórica

Las mil y una noches de la melatonina

Hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a pembrolizumab

Disgenesia gonadal parcial (XY)

Tratamiento con fludrocortisona en una paciente con cerebro perdedor de sal asociado a meningitis por criptococosis

Hipoparatiroidismo primario con síndrome de Fahr como causa de epilepsia refractaria

Claude Bernard y las claves para un método de hallazgos serendípicos en los descubrimientos científicos



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

VIVA EL
DOCUMENTAL:

#100 AÑOS
DE LA
INSULINA

DESCUBRA

esta fascinante historia que
cambió la vida de millones de
personas con **diabetes** alrededor
del mundo.



Dr. Pablo Aschner

Escanee para ver el primer episodio o ingrese
a www.suacademiamedica.com/100insulina
para conocer más contenido.

Esta información va dirigida exclusivamente a su destinatario. Su distribución u otros usos se encuentran estrictamente prohibidos. 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. NIT: 900.557.875-3 - Calle 125 No. 19-24 Piso 6, Teléfono +57 314 9929 - Derechos reservados 2021. CO2117SM00047

INSULINA
POR OTROS



AÑOS
CAMBIANDO
VIDAS



novonordisk®

Tabla de contenidos

Editorial

Cambios demográficos y diabetes
Robinson Cuadros Cuadros **382**

Artículos originales

Uso inicial de insulina en pacientes hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2
John Jaime Sprockel Díaz, Luis Oswaldo Martínez Arias, Ana María Pérez Murcia, Andrés Leonardo Abella Díaz, Pedro Sarmiento Ángulo, Dayann Estefany Mendieta Roa, Adriana Medina Orjuela **383**

Receptores tiroideos de estrógenos y progesterona: ¿cumplen estos una función en el desarrollo del cáncer papilar de tiroides en los hombres?
Carlos S. Duque, Alejandro Vélez, Adriana Isaza, Andrés Londoño, Juan Pablo Dueñas, Jhon J Zuleta, Miguel Agudelo **398**

Artículos de revisión

Fragilidad en personas mayores con diabetes
Elly Morros-González, María Paula Vargas-Beltrán, Estephania Chacón-Valenzuela, Ana María Gómez, Diego Chavarro-Carvajal **404**

Anatomía microscópica normal de la glándula tiroides: principios básicos para el residente de Endocrinología y anatomía patológica con una breve nota histórica
Andrea Heredia-Jara, Carlos Ortiz-Hidalgo **416**

Las mil y una noches de la melatonina
Harold Felipe Saavedra-López, María Juliana García-Pérez, Juan Manuel Arteaga-Díaz **429**

Casos clínicos

Hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a pembrolizumab
Leonardo Javier Rojas Melo, Kelman Hanael Ojeda Rodríguez, Alfonso Luis Kerguelen Villadiego, Darío Alfredo Parra Prieto **444**

Disgenesia gonadal parcial (XY)
Hernando Vargas-Uricoechea, Hernando David Vargas-Sierra, Ivonne Alejandra Meza-Cabrera, Karina Gómez-Silva **454**

Tratamiento con fludrocortisona en una paciente con cerebro perdedor de sal asociado a meningitis por criptococosis
Angélica María González-Clavijo, Laura Natalia Bermúdez-Silva, Silvana Galezo-Cuevas, Valeria Correa Martínez, Laura Valentina López-Rodríguez, Angie Lizeth Parra-Castañeda, María Alejandra Parada-Aguilar, César Andrés Chamorro-Guerrero, Luis Felipe Fierro Maya **464**

Página del residente

Hipoparatiroidismo primario con síndrome de Fahr como causa de epilepsia refractaria
Edwin Ronald Mora Garzón, Cesar Augusto Restrepo Valencia, Cindy Paola Parra Santacruz, Valentina Rodas Restrepo **474**

Historia de la Endocrinología

Claude Bernard y las claves para un método de hallazgos serendípicos en los descubrimientos científicos
Orlando Mejía Rivera **481**

Política editorial **489**

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

Cambios demográficos y diabetes

El Euromonitor internacional compara el rápido envejecimiento poblacional de Colombia con el de Corea del Sur, Malasia e Indonesia y nos obliga a comprender que el índice de envejecimiento en nuestro país se triplicó en tan solo 6 décadas, mientras que a Francia le tardó 115 años para que su grupo de mayores de 65 años pasara de ser el 7 % al 14 % del total de su población. Colombia tendrá ese crecimiento en tan solo 20 años.

Ahora bien, las estadísticas muestran una longevidad inesperada que nos plantea el reto de la atención humanizada y diferencial, no solo de la mayoría de personas que están envejeciendo en buenas condiciones, sino también el reto de lograr una mejor comprensión, abordaje, investigación y atención especializada de la enfermedad crónica como resultado del declive funcional de la célula B, como ocurre en la diabetes *mellitus* tipo 2, y su interacción con los llamados síndromes geriátricos. Hoy Colombia cuenta con más de 23.200 personas mayores de 100 años y esta es una cifra que crecerá exponencialmente, en las siguientes décadas, con la particularidad de que más de la mitad de las centenarias son y serán mujeres.

¿En qué condiciones nutricionales, funcionales, mentales y económicas nos encontrará esta longevidad en la economía del cuidado? Es una pregunta real en un contexto real y ante un desafío serio se requieren respuestas serias. El abordaje en la prevención, detección temprana y mitigación de los daños que pueden generar los trastornos metabólicos desde la diabetes gestacional que predispone a las mujeres en la vejez a tener esta enfermedad, nos desafía en el contexto del envejecimiento saludable a abordar estas patologías y su interacción con la sarcopenia, las caídas, el deterioro cognitivo, la polifarmacia, la hipoglicemia, la neuropatía periférica y autonómica, la retinopatía y maculopatía, la

nefropatía y el coma hiperosmolar, entre otras complicaciones que alteran la calidad de vida en esta nueva longevidad. Todo esto reta al clínico a cuestionarse por qué y cómo gestionar mejor el desequilibrio glucémico de acuerdo con el perfil de fragilidad de cada individuo, en particular.

El estudio de la senescencia celular, el acortamiento de telómeros y la epigenética en la comprensión de la diabetes en la vejez, serán parte de la agenda de la llamada *Década del envejecimiento saludable 2020–2030* propuesta por la Organización Mundial de la Salud. Desde allí recibimos una invitación a cambiar la manera como comprendemos la vejez, a erradicar estereotipos y a adaptar los objetivos terapéuticos a las necesidades y capacidades de las personas mayores, promocionando su independencia funcional y autonomía.

En esta edición de la revista se presenta un artículo de revisión sobre la *Fragilidad en personas mayores con diabetes* (1). Tal revisión está alineada con las apuestas internacionales para el abordaje integral de las personas mayores con diabetes, en el contexto del envejecimiento poblacional.

Robinson Cuadros Cuadros

Médico geriatra
Presidente electo









Comité Latinoamericano y del Caribe de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriatria

Referencias

- [1] Morros-González E, Vargas-Beltrán MP, Chacón-Valenzuela E, Gómez AM, Chavarro-Carvajal D. Fragilidad en personas mayores con diabetes. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2021;8(4):e715. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.715>

Artículo original

Uso inicial de insulina en pacientes hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2

John Jaime Sprockel Díaz  ¹, Luis Oswaldo Martínez Arias ¹, Ana María Pérez Murcia ¹,
Andrés Leonardo Abella Díaz ^{1, 2}, Pedro Sarmiento Ângulo ¹, Dayann Estefany Mendieta Roa ¹,
Adriana Medina Orjuela ¹

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital de San José (HSJ), Bogotá, Colombia

²Hospital Infantil Universitario de San José (HIUSJ), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Sprockel-Díaz JJ, Martínez-Arias LO, Pérez-Murcia AM, Abella-Díaz AL, Sarmiento-Ângulo P, Mendieta-Roa DE, Medina-Orjuela A. Uso inicial de insulina en pacientes hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e714. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.714>

Recibido: 24/Dic/2020

Aceptado: 20/Nov/2021

Publicado: 15/Dic/2021

Resumen

Contexto: la hiperglucemia en el paciente hospitalizado se encuentra relacionada con el desarrollo de complicaciones y mortalidad intrahospitalaria, en la actualidad su tratamiento se centra en el uso de insulinas. Se desconocen las prácticas de formulación de insulina intrahospitalaria en nuestro entorno.


Objetivo: describir los esquemas de insulinización usados en pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) hospitalizados, sin historia de uso de insulina, así como su indicación y formulación al egreso.

Metodología: estudio de corte transversal retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos hospitalizados en dos hospitales universitarios durante el 2018, a los que se les formuló insulina para manejo de la DM2.

Resultados: se incluyeron 383 pacientes, 67 años promedio y donde un 53% fueron mujeres. Las indicaciones para el comienzo de uso de insulina fueron el estar hospitalizados (73,9%), las descompensaciones de la diabetes y la hemoglobina glicada (HbA1c) elevada. Los esquemas empleados de mayor a menor frecuencia fueron: basal 55,6%, basal/bolo 43,6% y basal/plus 0,8%. La insulina de larga acción más utilizada fue glargina en 95,8% de los casos y la de acción corta fue glulisina en 69,4% de los casos. 244 pacientes (77,2%) egresaron con insulinoterapia, de los cuales 46,7% tenían una HbA1c < 10% y 83,2% egresaron sin hipoglucemiantes orales, de ellos el 96% no presentaban contraindicaciones para su uso y el 34% tenían la Hb1Ac ≥ 10%.

Conclusiones: en diabéticos tipo 2 hospitalizados, la indicación principal para el inicio de insulina fue la propia hospitalización, predominaron los esquemas basal y basal/bolo en similar proporción y se mostró preferencia por el uso de análogos de insulina, en especial la glargina y glulisina. La formulación de insulina al egreso fue alta, con bajo uso de antidiabéticos orales pese a no tener contraindicación.

Palabras clave: terapia con insulina, diabetes tipo 2, hiperglucemia, hospitalización, fármacos antidiabéticos, antidiabéticos orales.

 **Correspondencia:** John Jaime Sprockel Díaz, calle 10, No. 18-75, Departamento de Medicina Interna, Hospital de San José, Bogotá, Colombia. Correo-e: jjsprockel@fucsalud.edu.co

Initial use of insulin in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract

Background: Hyperglycemia in hospitalized patients is related to the development of complications and in-hospital mortality, currently its treatment is focused on the use of insulins. The inpatient insulin prescription practices are unknown in our setting.

Purpose: To describe the insulinization schemes used in hospitalized type 2 diabetic patients (DM2), without a history of insulin use, as well as their indication and prescription at discharge.

Methodology: Retrospective cross-sectional study, which included adult patients hospitalized in two university hospitals during 2018 who were prescribed insulin for the management of DM2.

Results: 383 patients were included, 67 years of average age and 53% women. The indications for the initiation of insulin were being hospitalized (73.9%), diabetes decompensations and elevated HbA1c. The schemes used from highest to lowest frequency were basal 55.6%, basal / bolus 43.6%, and basal / plus 0.8%. The most used long-acting insulin was glargine in 95.8% of the cases and the short-acting glulisine in 69.4% of the cases. 244 (77.2%) patients were discharged with insulin therapy, of which 46.7% had a HbA1c <10% and 83.2% were discharged without oral hypoglycemic drug, of which 96% had no contraindications for its use and 34% had Hb1Ac ≥10%.

Conclusions: In hospitalized type 2 diabetics, the main indication for the initiation of insulin was the hospitalization itself. Basal and basal / bolus schemes predominated in a similar proportion and preference was shown for the use of insulin analogues, especially glargine and glulisine. The insulin prescription at discharge was high, with low use of oral antidiabetic drugs despite having no contraindication.

Keywords: Insulin Therapy, Type 2 Diabetes Mellitus, Hyperglycemia, Hospitalization/ Inpatient, Antidiabetic drugs, Oral hypoglycemics.

Destacados

- Se evidencia un amplio uso de los análogos de insulina en la población de pacientes hospitalizados por diabetes mellitus tipo 2, con un uso casi despreciable de antidiabéticos orales.
- Debemos revisar muy bien la formulación al egreso, ante la tendencia al exceso de formulación de insulina, en vez de antidiabéticos orales cuando estos puedan estar indicados.

Introducción

Por su alta prevalencia, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ha llegado a ser considerada un problema de salud pública, la Federación Internacional de Diabetes calculó que para el 2014 afectaría a 387 millones de personas en todo el mundo y proyectó 592 millones de afectados para 2035 (1). Además, conlleva una alta carga económica, sobrepasando los 400 mil millones de dólares en Estados Unidos durante el 2017 (2). En Colombia, se ha calculado una prevalencia de un 7 y 9% de la población mayor de 20 años (3).

Se reconoce como principal objetivo el tratamiento de la DM2 para lograr la disminución en los niveles glucémicos medidos a partir de la hemoglobina glicada (HbA1c) que la American Diabetes Association (ADA) recomienda como inferior al

7% (4). Es habitual que para alcanzar este objetivo se requiera aplicar insulina en algún momento de la enfermedad.

Una diversidad de guías de práctica clínica, dentro de las que se incluyen las guías colombianas (5), latinoamericanas (6), estadounidenses (4, 7), europeas (8), inglesa (9) o transnacionales (10), recomiendan el inicio de la terapia con insulina si el paciente se encuentra sintomático, tiene niveles de glucosa marcadamente elevados o cuando los medicamentos antidiabéticos orales (ADO) optimizados y las intervenciones en el estilo de vida no pueden mantener los niveles objetivo.

En el ambiente hospitalario se ha documentado que entre el 25 y el 40% de los pacientes presentan un diagnóstico previo de DM2; por otro lado, en los hospitalizados la hiperglucemia se asocia

con un aumento de complicaciones y mortalidad (11). De la misma forma, se ha documentado que el control glucémico reduce el riesgo de insuficiencia multiorgánica, infecciones sistémicas y mortalidad, además de la estancia hospitalaria, disminuyendo el costo de la atención médica (12–16). El uso de ADO no se encuentra recomendado en pacientes hospitalizados debido a los limitados datos disponibles sobre su seguridad y eficacia, así como su falta de flexibilidad para ajustar la dosis según el estado clínico, de modo que la insulina es el agente farmacológico más apropiado para controlar eficazmente la glucemia en el hospital porque no tiene contraindicaciones absolutas, es potente, rápida y fácil de valorar (11). Es por esta razón que como práctica habitual durante la estancia hospitalaria de un paciente con DM2 se tiende a suspender el tratamiento con ADO e iniciar esquemas de insulinas.

Dado que existe la posibilidad que la insulina iniciada tras la hospitalización esté vinculada con su uso posterior y eventualmente a largo plazo (17), se vuelve importante reconocer las condiciones por las cuales se inicia este manejo. Es de anotar que dentro de la búsqueda de la literatura nacional no se encontró ninguna que expusiera este aspecto, por lo que se considera un tema que requiere profundización para planificar intervenciones y optimizar la implementación de estrategias que mejoren la atención clínica, por lo que el objetivo principal del presente trabajo es describir las prácticas de formulación de insulina por primera vez intrahospitalariamente, haciendo énfasis en las indicaciones por las cuales se decidió el inicio de dicho tratamiento y el tipo de esquema utilizado, además de conocer la formulación indicada al egreso hospitalario.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal en el que se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en: Hospital de San José y Hospital Infantil Universitario de San José de Bogotá, Colombia, entre enero y diciembre del 2018. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años procedentes de sala general y de urgencias a los que se les hubiera formulado insulina en el sistema operativo del hospital o que tuvieran

alguno de los códigos CIE10, relacionados con el diagnóstico de diabetes (E10X a E14X). Posterior a esto, se revisó cada historia clínica y se excluyeron los casos en los que la insulina se hubiese formulado para manejo de otra condición clínica, pacientes con uso de insulina previa al ingreso, quienes presentarían cualquier otro tipo de diabetes diferente a la DM2 o donde las historias clínicas no contarán con los datos para el diligenciamiento del formato de recolección; no se tuvo en cuenta el manejo con insulina de los pacientes mientras se encontraban dentro de las unidades de cuidado intensivo (UCI), únicamente al egresar de ellas.

Las variables predeterminadas fueron recolectadas en un formato estructurado en Excel, registrando las características demográficas, comorbilidades, esquemas de insulinización formulados durante la hospitalización y la causa para la elección del esquema usado de acuerdo con lo reportado en la historia clínica, se consignó como indicación la propia hospitalización si no se describía nada en la historia clínica. Además, se registró el manejo hipoglucemiante formulado al momento del egreso hospitalario.

La base de datos se construyó en Excel 2016 y con el mismo *software* se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos reportados por medio de tablas dinámicas. Las variables cualitativas se reportaron con frecuencias absolutas y porcentajes y las cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión, según la distribución de las variables.

El estudio fue avalado por el Comité de Ética Médica de ambos hospitales y el Comité de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, acta número 513 del 03 de diciembre del 2018.

Resultados

Se obtuvieron datos de 383 pacientes hospitalizados, cuyas características demográficas se encuentran plasmadas en la tabla 1. Brevemente, se documentó que la DM2 está presente de forma similar en ambos sexos, con una amplia distribución en todas las edades y una edad promedio de 67 años con una desviación estándar (DE) de

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

Característica	N (%)
Edad	
18 – 40 años	21 (5,5%)
41 – 60 años	97 (25,3%)
61 – 80 años	202 (52,7%)
81 – 100 años	61 (15,9%)
> 100 años	2 (0,5%)
Sexo	
Masculino	203 (53,0%)
Femenino	180 (47%)
Servicio tratante	
Medicina Interna	71 (18,5%)
Endocrinología	5 (1,3%)
Otros	307 (80,2%)
Diabetes de novo	
No	299 (78,1%)
Sí	84 (21,9%)
Tiempo de evolución	
< de 10 años	168 (43,9%)
> de 10 años	38 (9,9%)
Datos no disponibles	177 (46,2%)
HbA1c	
< 10%	176 (45,9%)
≥ 10%	134 (35%)
Datos no disponibles	73 (19,1%)
Tratamiento para DM2 previo al ingreso	
	332 (86,7%)
Biguanidas	229 (59,8%)
Inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa-IV	54 (14,1%)
Sulfonilureas	48 (12,5%)
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2	1 (0,3%)

Fuente: elaboración propia.

14,6 años; los servicios a cargo de los pacientes recolectados eran en su mayoría especialidades diferentes a Medicina Interna y Endocrinología en un 80,2%. El principal motivo por el cual se inició insulina fue el hecho de estar hospitalizado con un 73,9%, seguido por descompensación aguda de la

diabetes en un 11,2% y por niveles altos de Hb1Ac considerados $\geq 10\%$, debido a que este valor es en el cual se debe introducir tempranamente la terapia con insulina según la ADA (18) (tabla 2). El diagnóstico de novo se presentó en el 21,9% de los casos hospitalizados.

Tabla 2. Motivos para el inicio de insulina en la población estudiada

Motivos para el inicio de insulina	N (%)
El hecho de encontrarse hospitalizado	283 (73,9%)
Descompensación aguda de la diabetes	43 (11,2%)
Hemoglobina glicada elevada	35 (9,1%)
Progresión de enfermedad renal	10 (2,6%)
Falla en célula beta	9 (2,4%)
Falla en el control con varios antidiabéticos orales	2 (0,5%)
Efectos secundarios de antidiabéticos orales	1 (0,3%)

Fuente: elaboración propia.

Los pacientes que se encontraban recibiendo ADO antes del ingreso hospitalario (63,4%), venían recibiendo los siguientes fármacos: biguanidas (59,7%), inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa-IV (DDP-4) (14,1%), sulfolinúreas (12,5%) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (0,3%), ninguno de los pacientes recibía previamente agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1) o tiazolidinedionas. La mayoría de los pacientes tenían menos de 10 años de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad (57,3%). La HbA1c fue solicitada a cerca del 81% de los pacientes, el valor promedio encontrado fue de 9,64% con una DE de 3,13%, siendo más frecuentes los valores $\geq 10,0\%$ (43,2%), seguido de valores de 7,0–9,9% (31,3%) y por último valores $< 7,0\%$ (25,5%).

Los esquemas de insulina usados durante la hospitalización fueron: el esquema basal (55,6%), el esquema basal/bolo (43,6%) y por último el esquema basal/plus (0,8%) no parecían

existir grandes diferencias en la población en la que se formuló, salvo una tendencia a un menor nivel de Hb1Ac más baja en el esquema basal (tabla 3). No se pudo documentar en la historia clínica la justificación (ej. suspensión de la vía oral o patologías concomitantes), para explicar la escogencia entre los dos esquemas de insulinización más utilizados. Las similitudes encontradas entre los grupos fueron: el sexo, en el esquema basal 52,1% eran hombres respecto a mujeres; en el esquema basal/bolo la proporción fue de 53,9% mayoritariamente hombres y en el esquema basal/plus 66,6% también hombres; la edad, en su mayoría eran menores de 75 años, este patrón se mantuvo en 64,3% en el esquema basal; 82,6% en el esquema basal/bolo y 66,6% en el esquema basal/plus; que pertenecían a servicios diferentes a Medicina Interna y Endocrinología, en su mayoría quirúrgicos, 82% de los casos en el esquema basal/bolo, 78,9% en el esquema basal y 66,6% en el esquema basal/plus; y, finalmente, la

Tabla 3. Esquemas de insulinización intrahospitalaria y sus características principales

Esquema (N/%)	Basal (213/55,6%)	Basal/Bolo (167/43,6%)	Basal/plus (3/0,8%)
Característica (N/%)			
Sexo			
Hombre	111/52,1%	90/53,9%	2/66,6%
Mujer	102/47,8%	77/46,1%	1/33,3%
Edad			
< 75 años	137/64,3%	138/82,6%	2/66,6%
> 75 años	76/35,7%	29/17,4%	1/33,3%
Servicio tratante			
Medicina Interna	43/20,1%	27/16,2%	1/33,3%
Endocrinología	2/0,9%	3/1,8%	0/0%
Otros	168/78,9%	137/82%	2/66,6%
Hb1Ac	164/77%	143/85,6%	3/100%
< 10%	127/77,4%	48/33,6%	1/33,3%
≥ 10%	37/22,6%	95/66,4%	2/66,6%

Fuente: elaboración propia.

única diferencia entre las poblaciones encontrada fue el nivel de la Hb1Ac, que era $\geq 10\%$ en los esquemas basal/bolo y basal/plus, 66,4% y 66,6% respectivamente, en cambio en el esquema basal la mayoría de pacientes tenía la Hb1Ac $< 10\%$, con 77,4%.

La dosis promedio de insulina basal utilizada fue de 12,6 UI con DE de 5,9 UI. La insulina de acción larga más utilizada en los esquemas previos fue glargina (95,8%), seguida de NPH (3,7%) y por último detemir (0,5%) (tabla 4). La insulina de acción corta más utilizada fue glulisina (69,4%), seguida de lispro (17,6%) y, por último, cristalina y aspart con 6,5% cada una (tabla 4).

Los esquemas hipoglucemiantes prescritos al egreso fueron: esquema de insulina en monoterapia (64,2%), luego hipoglucemiantes orales en monoterapia (22,8%) y esquema combinado insulina/hipoglucemiante oral (13%);

5,2% de los pacientes fallecieron y en 12,3% de los pacientes no se logró obtener datos de esquema al egreso, ya sea por remisión a otra institución (10,2%) o falta de datos (2,1%) (tabla 5).

Discusión

El manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado debe personalizarse de acuerdo con el control glucémico previo, la edad, el peso, la función hepatorrenal y las comorbilidades de cada paciente; sin embargo, si la glucemia en ayunas es $>140\text{mg/dl}$ o los niveles aleatorios $>180\text{mg/dl}$, se recomienda la terapia insulínica (19). Nuestro estudio evidencia que en el 73,9% de los pacientes, la indicación para el inicio de insulina fue determinada únicamente por tener diagnóstico de DM2 y encontrarse hospitalizado (acorde con las guías institucionales); soportado

Tabla 4. Tipos de insulina utilizados intrahospitalariamente

Insulina de larga acción	N (%)	Insulina de corta acción	N (%)
Glargina	367 (95,8%)	Glulisina	118 (69,4%)
NPH	14 (3,7%)	Lispro	30 (17,6%)
Detemir	2 (0,5%)	Cristalina	11 (6,5%)
		Aspart	11 (6,5%)

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5. Formulación hipoglucemiante prescrita al egreso

Formulación hipoglucemiante al egreso	N (%)
Insulina en monoterapia	203 (64,2%)
ADO en monoterapia	72 (22,8%)
Insulinoterapia + ADO	41 (13%)

Nota aclaratoria: los datos se presentan sobre 316 pacientes debido a los casos que fallecieron o no se obtuvieron datos en la historia.

Fuente: elaboración propia.

por las recomendaciones orientadas del control estricto de la hiperglucemia durante la hospitalización, haciendo necesaria la suspensión de hipoglucemiantes orales tomados de forma ambulatoria, ante las posibles complicaciones asociadas a su uso (11, 20, 21).

La ADA 2020 recomienda el inicio de insulina siguiendo un esquema basal o basal/plus para pacientes hospitalizados no críticos con inadecuada ingesta nutricional y basal/bolo para los que tengan adecuada ingesta, dejando abierta la opción para el uso de hipoglucemiantes orales (4). Existe el planteamiento de que los agentes no insulínicos pueden tener importantes beneficios no glucémicos y reducir la variabilidad de los niveles de glucosa en sangre a nivel hospitalario (22).

El uso de metformina, el antidiabético de primera elección en DM2, en el entorno hospitalario genera muchas incertidumbres relacionadas con el riesgo de acidosis láctica, en especial ante el uso de medios de contraste para imágenes diagnósticas. Es posible que, en pacientes estables clínicamente, no sea necesaria su interrupción (22).

Como lo expresan las guías de la ADA, varios ensayos aleatorios pequeños y recientes han demostrado la efectividad potencial de los agonistas del receptor del GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 en grupos específicos de pacientes hospitalizados (23-26), aunque la Food and Drug Administration (FDA) recomienda suspender la saxagliptina y la alogliptina en personas que desarrollan insuficiencia cardíaca (27). Es

probable que en los siguientes años se flexibilicen las recomendaciones para el uso de antidiabéticos orales en pacientes diabéticos hospitalizados.

Se encontró que el esquema de insulina más utilizado de forma intrahospitalaria fue el esquema basal (55,6%), seguido del esquema basal/bolo (43,6%) y el basal/plus (0,8%), lo que concuerda con las recomendaciones de la ADA (4), aunque nuestro trabajo no logró recopilar las razones para preferir uno u otro, únicamente que en la población del esquema basal predominaba una Hb1Ac más baja, sugiriendo que esta haya sido la razón por la cual no se utilizaron dosis de insulina preprandial en estos pacientes. Las insulinas utilizadas dentro del esquema basal/bolo fueron los análogos de insulina glargina y glulisina, sin embargo, el grupo de Umpierrez (28) encontró que el régimen NPH/insulina regular era equivalente a detemir/aspart en términos de eficacia y control glucémico, y el grupo de Guerra (29) documentó que el uso de NPH/insulina regular tenía mejor control glucémico y menos necesidad de inyecciones diarias, aunque con mayor número de hipoglucemias que la combinación de glargina/lispro.

Como soporte a la combinación usada, en el trabajo del grupo de Meyer se dio un mejor control glucémico con glargina/glulisina versus glargina/insulina regular sin cambios en el número de episodios de hipoglucemia (30). Por otro lado, Bueno *et al.*, encontraron resultados similares en una cohorte latinoamericana, sin diferencias en el control glucémico o la prevalencia de hipoglucemia no severa con glargina/glulisina versus NPH/insulina regular, aunque se presentaron más casos de hipoglucemia severa con el último esquema (31).

En ninguno de los pacientes se documentó el uso de esquema con insulina premezclada, lo que va en la línea con las recomendaciones actuales donde se desaconseja su uso de forma rutinaria en el entorno hospitalario ante el mayor riesgo de hipoglucemia (32). Tampoco se utilizó el esquema móvil de insulina (*sliding scale*), es decir, dosis de insulina de acción corta preprandial basados en la medición previa del nivel de azúcar en sangre como esquema único, lo cual también es coherente con los estudios actuales que no recomiendan su utilización en el ambiente hospitalario (33–37). En nuestro medio tampoco se reportó el uso de

esquemas correctivos adicionales con insulinas de acción corta.

La literatura ambulatoria reciente sugiere que puede existir un nivel de seguridad mayor con otras insulinas de larga acción como la insulina degludec (38–40), sin embargo, a nivel hospitalario no se encontraron diferencias de seguridad o efectividad entre degludec–U100 y glargina–U100 (41). Intrahospitalariamente se ha comparado el uso de análogos de insulina ultralentos como la insulina glargina–U300 con la insulina glargina–U100, sin encontrar diferencias en el control glucémico, pero sí en hipoglucemia clínicamente significativa (42).

La insulina glargina fue la insulina de acción larga prescrita para la mayoría de los pacientes (95,8%). Fragozo *et al.* realizaron un análisis comparativo en relación únicamente a costos entre insulina glargina versus insulina detemir, encontrando que la insulina glargina tiene un menor costo, por lo cual la sugieren como alternativa costo/efectiva (43), pero a nivel solo de efectividad Capson *et al.* demostraron que detemir tiene el mismo efecto hipoglucemiante que glargina en el ambiente hospitalario (44). Lane *et al.* publicaron un análisis presupuestario comparando glargina versus degludec en Estados Unidos, encontrando que, si bien la insulina glargina tiene menores costos, los efectos secundarios se presentan en mayor proporción (en especial las hipoglucemias severas), lo que conlleva gastos adicionales conduciendo a una neutralidad en los costos (45).

Al hablar de las insulinas de acción corta, la más prescrita en nuestro estudio fue glulisina (30,8%), que en términos de seguridad y eficacia se comporta de forma equivalente con otras insulinas de corta acción (46, 47), sin embargo, sí se hace distinción en pacientes con enfermedad renal severa definida por tasa de filtración glomerular < 30 mL/min, donde la insulina glulisina ha mostrado mejor perfil de seguridad y eficacia (48). Las insulinas más utilizadas en ambos hospitales, glargina y glulisina, tienen un buen perfil de eficacia y seguridad, principalmente en personas mayores de 65 años y con alto riesgo cardiovascular (49).

Del estudio, 244 pacientes egresaron con insulino terapia y solo 200 tenían Hb1Ac

intrahospitalaria, de estos se evidenció a 114 pacientes con Hb1Ac < 10%, por lo que se sospecha que el 57% no parecía tenerla indicada, según el último consenso de la ADA, ya que ese nivel de Hb1Ac puede ser controlada con optimización de ADO (18) y en ninguno de estos pacientes se documentó insuficiencia hepatorenal, descompensación aguda de la DM al ingreso, falla de célula beta, manejo con corticoides, complicación micro o macrovascular, que explicara el porqué continuaron con insulino terapia en casa. De los 203 pacientes que egresaron con insulina y sin hipoglucemiantes orales, el 96% no tenía una contraindicación reportada en la historia clínica de disfunción hepatorenal, intolerancia a los ADO o a la vía oral, que explicara por qué no se formularon y 34% tenía la Hb1A \geq 10%, lo que sugiere que la mayoría solo requería manejo oral y los que sí requerían manejo con insulinas también se beneficiaban de manejo conjunto con ADO.

Por otro lado, de los 72 pacientes que egresaron con hipoglucemiantes orales en monoterapia, el 36,1% presentaba una Hb1Ac \geq 10%, sin contraindicación por edad o retinopatía que explicara por qué no continuaron con manejo con insulinas al egreso ni con optimización de ADO. Estos resultados sugieren la posibilidad de poca adherencia a las guías de práctica clínica actuales (7-9, 20, 21) o inercia terapéutica al momento de la formulación de egreso, aunque se debe considerar la posibilidad de un subregistro en la historia clínica que soportara la decisión tomada.

Se reconoce como limitación del estudio el carácter retrospectivo, ya que no permite comparar los esquemas de insulina utilizados frente a su eficacia y efectos secundarios, además presenta sesgo de información debido a que depende del adecuado diligenciamiento de la historia clínica para la interpretación adecuada de los resultados. Como fortaleza se considera el haber realizado un primer abordaje nacional sobre un tema escasamente considerado, como lo representa el inicio de la insulina por primera vez de manera intrahospitalaria en pacientes con DM2.

Los datos obtenidos pueden servir de guía para estudios que exploren formas de mejorar la calidad de la atención de los pacientes con requerimiento

de insulina en el hospital e incluso exploren alternativas como los ADO, además nos encausa a tomar medidas para optimizar el cumplimiento de las recomendaciones actuales de prescripción en pacientes con DM2.

Conclusión

En diabéticos tipo 2 hospitalizados, la indicación principal para el inicio de insulina fue la propia hospitalización, predominaron los esquemas basal y basal/bolo en similar proporción y se mostró preferencia por el uso de análogos de insulina, en especial la glargina y la glulisina. La formulación de insulina al egreso fue alta, con bajo uso de antidiabéticos orales pese a no tener contraindicación.

Financiación

El estudio presentado no recibió financiación.

Conflictos de interés

Los autores del presente estudio declaran que no presentaron conflictos de interés en relación con la presente investigación.

Referencias

- [1] Polonsky KS, Burant CF. Diabetes mellitus de tipo 2. En: Melmed SM, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editores. Williams. Tratado de endocrinología; 2017. p. 1386-450.
- [2] Dall TM, Yang W, Gillespie K, Mocarski M, Byrne E, Cintina I, *et al.* The Economic Burden of Elevated Blood Glucose Levels in 2017: Diagnosed and Undiagnosed Diabetes, Gestational Diabetes Mellitus, and Prediabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1661. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-1226>
- [3] Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol*. 2010;26(2):95-100. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62005-4)

- [4] American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(supl. 1):S211–20. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-S015>
- [5] Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016 [citado 2021 oct. 10]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/47/DIABETES_TIPO_2_COMPLETA.pdf
- [6] Revista ALAD. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia [Internet]. México: Permanyer México; 2019 [citado 2021 oct. 10]. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
- [7] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–9. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
- [8] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, *et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84–113. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP151126.CS>
- [9] National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. (NICE guideline 28) 2015 [Internet]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng28
- [10] Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;132:169–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.09.002>
- [11] Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin Therapy in Hospitalized Patients. *Am J Ther*. 2020;27(1):e71–e8. DOI: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001078>
- [12] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011300>
- [13] Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, *et al.* Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(5):1007–21. DOI: <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.181>
- [14] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449–61. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052521>
- [15] Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–97. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>
- [16] Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, *et al.* Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (Rabbit 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34(2):256–61. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-1407>
- [17] Pérez AP, Gutiérrez PC, Diosdado MA, Martínez VB, Anuncibay PG, de Casasola GG, *et al.* Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Endocrinol*









- Nutr. 2009;56(6):303–16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)71945-X](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)71945-X)
- [18] American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. *Diabetes Care*. 2020 en.;43(supl. 1):S98–110. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
- [19] Khazai NB, Hamdy O. Inpatient Diabetes Management in the Twenty-First Century. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):875–94. DOI:
- [20] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, *et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84–113. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP151126.CS>
- [21] National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. (NICE guideline 28.) 2015 [Internet]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng28
- [22] Kodner C, Anderson L, Pohlgeers K. Glucose Management in Hospitalized Patients. *Am Fam Physician*. 2017;96(10):648–54.
- [23] Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, Hachiya H, Mori A. Dulaglutide–combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. *J Diabetes Investig*. 2020;11(1):125–31. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13093>
- [24] Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, Mize DL, Anzola I, Urrutia MA, *et al.* A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(3):450–6. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-1760>
- [25] Pérez-Belmonte LM, Osuna-Sánchez J, Millán-Gómez M, López-Carmona MD, Gómez-Doblas JJ, Cobos-Palacios L, *et al.* Glycaemic efficacy and safety of linagliptin for the management of non-cardiac surgery patients with type 2 diabetes in a real-world setting: Lina-Surg study. *Ann Med*. 2019;51(3–4):252–61. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1613672>
- [26] Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, *et al.* Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):837–43. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13587>
- [27] U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [Internet]. Estados Unidos: FDA; 2014 [citado 2019 oct. 28]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
- [28] Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, *et al.* Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):564–9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1441>
- [29] Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, Miernik J, Shakya N, Fogelfeld L. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. *Endocr Pract*. 2011;17(5):737–46. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP10358.OR>
- [30] Meyer C, Boron A, Plummer E, Voltchenok M, Vedda R. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind

- study. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2496–501. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-0957>
- [31] Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, *et al.* Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract*. 2015;21(7):807–13. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP15675.OR>
- [32] Bellido V, Suarez L, Rodríguez MG, Sánchez C, Dieguez M, Riestra M, *et al.* Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2211–6. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc15-0160>
- [33] Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, *et al.* Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (Rabbit 2 trial). *Diabetes Care*. 2007;30(9):2181–6. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc07-0295>
- [34] Hirsch IB. Sliding scale insulin-time to stop sliding. *JAMA*. 2009;301(2):213–4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2008.943>
- [35] Lee YY, Lin YM, Leu WJ, Wu MY, Tseng JH, Hsu MT, *et al.* Sliding-scale insulin used for blood glucose control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2015;64(9):1183–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.011>
- [36] Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med*. 2007;120(7):563–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.070>
- [37] Baldwin D, Villanueva G, McNutt R, Bhatnagar S. Eliminating inpatient sliding-scale insulin: a reeducation project with medical house staff. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1008–11. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1008>
- [38] Heise T, Kaplan K, Haahr HL. Day-to-Day and Within-Day Variability in Glucose-Lowering Effect Between Insulin Degludec and Insulin Glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A Comparison Across Studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(2):356–63. DOI: <https://doi.org/10.1177/1932296817731422>
- [39] Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):429–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1107-1>
- [40] Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, *et al.* Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):45–56. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7117>
- [41] Galindo R, Pasquel F, Vellanki P, Alicic R, Lam D, Fayfman M, *et al.* Degludec hospital trial: A randomized controlled trial comparing insulin degludec U100 and glargine U100 for the inpatient management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):42–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14544>
- [42] Pasquel F, Lansang C, Khowaja A, Urrutia A, Cardona S, Albury B, *et al.* A Randomized Controlled Trial Comparing Glargine U300 and Glargine U100 for the Inpatient Management of Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes: Glargine U300 Hospital Trial. *Diabetes Care*. 2020;43:1242–8. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-1940>
- [43] Fragozo A, Puerta MF, Misas JD. Comparative analysis of insulin glargine vs. insulin detemir: A cost-minimization study applicable to Colombia. *Biomédica*. 2015;35(2):204–11. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2338>

- [44] Capson J, Cade K. Detemir Vs Glargine: Comparison of Inpatient Glycemic Control. *J Am Osteopath Assoc.* 2019 febr. 1;119(2):89–95. DOI: <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.014>
- [45] Lane WS, Weatherall J, Gundgaard J, Pollock RF. Insulin degludec versus insulin glargine U100 for patients with type 1 or type 2 diabetes in the US: a budget impact analysis with rebate tables. *J Med Econ.* 2018;21(2):144–51. DOI: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1384383>
- [46] Chao M, Wang W, Zhang Y, Lu X, Meng J, Ning G. Bioequivalence between two human insulin analogs in Chinese population: Glulisine and Lispro. *Endocrine.* 2010;38(1):48–52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9326-4>
- [47] Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, *et al.* Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD013228. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013228>
- [48] Urata H, Mori K, Emoto M, Yamazaki Y, Motoyama K, Morioka T, *et al.* Advantage of insulin glulisine over regular insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal insufficiency. *J Ren Nutr.* 2015;25(2):129–34. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.07.011>
- [49] Gómez-Huelgas R, Sabán-Ruiz J, García-Román FJ, Quintela-Fernández N, Seguí-Ripoll JM, Bonilla-Hernández MV, *et al.* Safety and efficacy of a basal-plus regimen with insulin glargine and insulin glulisine for elderly patients with high cardiovascular risk and type 2 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp.* 2017;217(4):201–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.02.005>

Artículo original

Receptores tiroideos de estrógenos y progesterona: ¿cumplen estos una función en el desarrollo del cáncer papilar de tiroides en los hombres?

Carlos S. Duque¹  ¹, Alejandro Vélez¹ ¹, Adriana Isaza² ², Andrés Londoño¹ ¹,
Juan Pablo Dueñas¹ ¹, John J Zuleta¹ ¹, Miguel Agudelo³ ³

¹Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

²IPS Universitaria, Medellín Colombia

³Newark Beth Israel Medical Center, Newark (NJ), Estados Unidos

Cómo citar: Duque CS, Vélez A, Isaza A, Londoño A, Dueñas JP, Zuleta JJ, Agudelo M. Receptores tiroideos de estrógenos y progesterona: ¿cumplen estos una función en el desarrollo del cáncer papilar de tiroides en los hombres? Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e703. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.703>

Recibido: 1/May/2021

Aceptado: 22/Nov/2021

Publicado: 15/Dic/2021

Resumen

Contexto: el cáncer de tiroides es más común en mujeres que en hombres, es por esto por lo que, pese a que se ha propuesto una teoría de origen de esta tumoración en las hormonas femeninas, esta hipótesis al momento no ha podido ser validada.


Objetivo: se propuso un estudio piloto para evaluar la posibilidad de encontrar marcadores hormonales femeninos en tejido de pacientes hombres intervenidos por cáncer de tiroides.

Metodología: las muestras de tejido de diez pacientes hombres intervenidos por cáncer papilar fueron sometidas a estudios de inmunohistoquímica con marcadores para estrógenos y progesterona.

Resultados: ninguna de las muestras de tejido de hombres con cáncer papilar sometidas a estudios de inmunohistoquímica en este estudio piloto reaccionó frente al marcador hormonal femenino.

Conclusiones: este estudio piloto, de una serie de casos pequeña, no demostró relación hormonal en tejido tiroideo de pacientes hombre con cáncer papilar frente a los marcadores para estrógenos o para progesterona.

Palabras clave: cáncer de tiroides, mujeres, hombres, estrógenos, progestágenos.

 **Correspondencia:** Carlos Simón Duque, calle 78B # 69-240, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Correo-e: csduque@hptu.org.co

Estrogen and progestin hormonal receptors: Do they have a developmental role in males with papillary thyroid cancer?

Abstract

Context: Thyroid cancer is more common in women than in men, in this regard a theory has been proposed explaining the origin of this tumor due to the female hormones, to date this hypothesis has not been proven yet.

Objective: A pilot study was proposed to examine the possibility of finding female hormonal markers in tissue from male patients who were operated due to thyroid cancer.

Methodology: Tissues samples from ten male patients with thyroid cancer were subjected to immunohistochemical techniques with markers for estrogen and progesterone.

Results: None of the tissue samples from this patients subjected to immunohistochemical studies in this pilot study reacted to the female hormonal markers.

Conclusions: This pilot study of a small case series did not demonstrate a hormonal relationship in thyroid tissue from males with papillary cancer to estrogen or progestogen markers.

Key words: Thyroid cancer, female, male, estrogens, progestogen.

Destacados

- Aunque el cáncer bien diferenciado de tiroides es una neoplasia maligna más común en las mujeres, al momento no hay una clara indicación que indique que los estrógenos y progestágenos cumplan, como se esperaría, un papel protagónico en esta enfermedad.
- Pese a que el cáncer bien diferenciado de tiroides es raro en hombres, este estudio piloto exploratorio no logró demostrar una relación entre su desarrollo y la presencia de marcadores hormonales para estrógenos o progestágenos, asociado a un diagnóstico en el sexo masculino.
- El único factor etiológico probado para el desarrollo del cáncer bien diferenciado de tiroides es la exposición a fuentes de radiación. Los demás factores que se han considerado en la actualidad, como el factor hormonal y otros, continúan en el ámbito de probables causas no corroboradas, hasta el momento.

Introducción

El cáncer papilar de tiroides ha tenido un aumento en la frecuencia en todo el mundo, su incidencia es tres veces mayor en las mujeres que en los hombres (1). Generalmente, las mujeres suelen ser afectadas al inicio de su edad reproductiva, con un pico entre 40 y 49 años, mientras que en los hombres la enfermedad no es tan común y tiende a ser un poco más agresiva (1-3).

Aunque la exposición a la radiación es el único factor realmente documentado que pudiese explicar el desarrollo del cáncer de tiroides, se han descrito otras potenciales causas que explicarían el origen de esta enfermedad. Entre estos se destaca el papel de las hormonas sexuales, las cuales podría jugar un papel importante en la etiología de esta tumoración. Sin embargo, aunque este ha sido estudiado y analizado, no se ha logrado establecer hasta el momento una conexión real. La revisión de la información disponible se llevó

a cabo en un estudio piloto limitado a fin de dar respuesta la pregunta: ¿Existe una relación entre los estrógenos y progestágenos que explique el desarrollo del cáncer de tiroides en la población masculina? (4-14).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio piloto observacional descriptivo en diez hombres mayores de 18 años con diagnóstico de papilar de tiroides, intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia), entre el 2015 y el 2018. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité institucional de investigaciones.

Las historias clínicas de los pacientes fueron revisadas a fin de descartar antecedentes personales y familiares que pudiesen explicar el desarrollo de su cáncer de tiroides, en particular se buscaron antecedentes como exposición a radiación, tratamientos con radioterapia o una relación familiar importante de pacientes consanguíneos con cáncer

de tiroides. Todas las muestras de los pacientes fueron sometidas a técnicas de inmunohistoquímica por parte de uno de los investigadores, quien no tenía detalles sobre los antecedentes de los pacientes, edad, cirugía practicada y demás tratamientos recibidos. Se realizaron marcadores de estrógenos (Monoclonal Mouse Anti Human Estrogen receptor Dako Clone EP 1) y progesterona (Monoclonal Mouse Anti Human Progesterone receptor Dako Clone Pgr 636) – Agilent, Santa Clara, CA USA– por técnica automatizada.

Resultados

La revisión detallada de los antecedentes personales o familiares no demostró exposición a fuentes de radiación o haber recibido tratamientos por radioterapia en el pasado. Ninguno de los pacientes tenía familiares con antecedente de cáncer de tiroides.

Se incluyen estudios de patología de diez hombres, diagnosticados e intervenidos por cáncer papilar de tiroides variedad clásica. Siete de estos pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total y tres requirieron adicionalmente disección de cuello por compromiso ganglionar a ese nivel. El rango de edad fluctuó entre 32 y 70 años, con un promedio de 46 años. Todas las biopsias de

estos pacientes, evaluadas mediante técnicas de inmunohistoquímica, fueron negativas para estrógenos y progestágenos (figuras 1 y 2).

Discusión

La disparidad de género del cáncer ha sido observada para una variedad de tumores malignos del cuerpo. El cáncer bien diferenciado de tiroides es sin duda alguna un claro ejemplo de esta situación, con una incidencia más alta en mujeres, pero enfermedad más agresiva en hombres (7-10).

Hay escasa evidencia de la función de las hormonas sexuales en el inicio y progresión del cáncer de tiroides. Hipotéticamente se consideraría que la exposición prolongada a estrógenos exógenos está asociada con el desarrollo del cáncer papilar de tiroides. En conjunto, estos estudios sugieren una función específica para hormonas sexuales. Algunos de los artículos encontrados en la literatura son hechos sobre modelos animales, sin embargo, gracias a las técnicas de inmunohistoquímica, se está recolectando nueva información entre esta relación causal a fin de procurar confirmar una relación en el desarrollo del cáncer de tiroides en las mujeres (6-8,10-20).

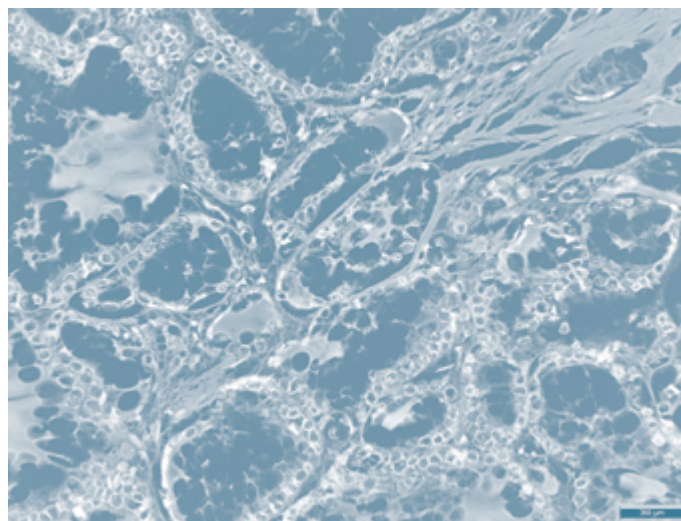


Figura 1. HE Cáncer papilar de tiroides. 40 x

Fuente: los autores.

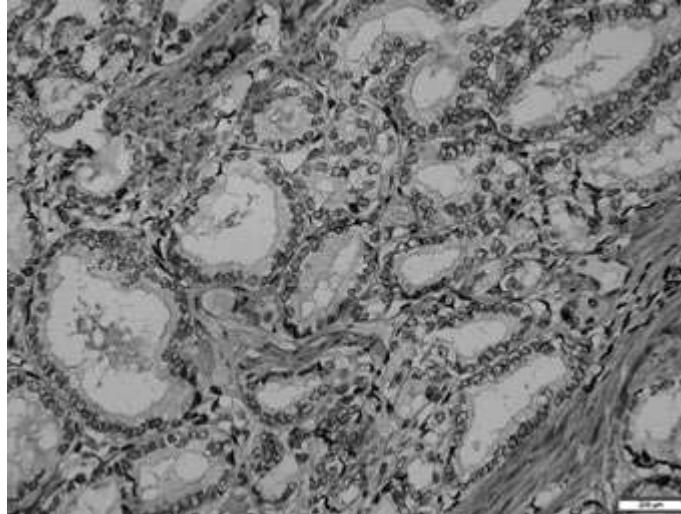


Figura 2. Inmunohistoquímica negativa para receptores hormonales. 40 x

Fuente: los autores.

Se sabe que los estrógenos promueven la autorenovación de las células madre y, por lo tanto, pueden estar involucrados en el desarrollo del tumor. Un estudio en ratones realizado en Italia en 2016, mostro que los estrógenos podrían tener una gran influencia en el desarrollo del tumor tanto en mujeres como en hombres, pero con un impacto diferente. En los ratones macho los estrógenos podrían contribuir a la progresión altamente agresiva actuando a través del factor de transición epitelial mesenquimal y la angiogénesis; mientras que en las hembras los estrógenos podrían explicar la propensión de las células tumorales a la apoptosis y por ende un mejor pronóstico. Esto contribuiría a la hipótesis de que la utilización de inhibidores de receptores de estrógenos podría ayudar a modular la enfermedad en hombres (10-19).

Un estudio retrospectivo de Ahmed y Abolenaga, publicado en 2014, revisó 644 pacientes tratados y revisados para cáncer de tiroides en un periodo de nueve años 2003 a 2011 (68.8 % mujeres y 31.2 % hombres, con un rango de edad que fluctuó entre los 8 a 84 años), con un mínimo de seguimiento de 44 meses, evaluando diferentes factores como tipo y volumen tumoral, edad al momento del diagnóstico, si menor o mayor a 45 años, etc. Este estudio es, sin embargo, importante porque para los últimos tres años del

mismo los autores sometieron las muestras de patología de 152 pacientes a estudio de expresión de receptor de estrógenos- α (ER). comprobando mediante inmunohistoquímica la expresión de ER- α 69 pacientes de los cuales el 86.9 % eran mujeres; más aún, se encontró asociación significativa en el sexo femenino a la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos (20).

El presente estudio se basó en la inmunohistoquímica (IHC) esta es una técnica utilizada para determinar la presencia y el nivel específico de proteínas celulares y mide la expresión proteica utilizando especialmente anticuerpos marcados que se unen a las proteínas de la célula. El anticuerpo se mezcla con componentes celulares del tumor, puede ser detectada bajo visión microscópica, porque las áreas que se unieron al anticuerpo se verán diferentes siendo positivo para receptores de estrógenos y progesterona en el núcleo (21-22).

Aunque se ha probado definitivamente la relación entre el cáncer de mama en las mujeres y su estado hormonal, particularmente en relación con los estrógenos, este factor en la etiología del cáncer de tiroides, aunque pareciera sugerirse una relación causal importante dada la mayor presencia de la enfermedad en los periodos fértiles de la mujer, aun no es totalmente aceptada.

Este es, según la revisión de la literatura médica, el primer estudio piloto para determinar si en el tejido tiroideo de pacientes de sexo masculino con cáncer papilar de tiroides se evidencian marcadores para hormonas sexuales como estrógeno y progestágenos. Sin embargo, los resultados no demostraron, como en su momento se consideró, una relación hormonal directa de rango femenino en pacientes masculinos intervenidos por esta tumoración de la tiroides (15–17).

Este estudio piloto abre la posibilidad de nuevas investigaciones sobre el tema que puedan no solo ayudar a entender la diferencia en la incidencia y progresión del cáncer papilar de tiroides en hombres y mujeres, sino también un posible tratamiento.

Conclusión

Este estudio piloto en diez pacientes hombres tratados para cáncer papilar de tiroides sin antecedentes relevantes personales, no demostró, como en su momento se consideró, una asociación entre la expresión de receptores hormonales –estrógenos y progestágenos– y el desarrollo de cáncer de tiroides, como hipotéticamente se observa en las mujeres.

Financiación

Este estudio no recibió financiación ni tampoco los autores en su escritura o publicación.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses para este artículo.







Referencias

- [1] Lechner M. G., Praws S. S., Angell T. E. Treatment of differentiated thyroid carcinomas. *Surg Pathol Clin* 2019, 12(4):931–42. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.003>
- [2] La Vecchia C., Malvezzi M., Bosetti C., Garavello W., Bertuccio P., Levi F., *et al.* Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015,136(9):2187–95. <https://doi.org/10.1002/ijc.29251>
- [3] Yildirim Simsir I., Cetinkalb S., Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Med Princ Pract* 2019 29(1):1–5. <https://doi.org/10.1159/000503575>
- [4] Bresciani L., Orlandi E., Piazza C. Radiation-induced papillary thyroid cancer: is it a distinct clinical entity? *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg* 2019, 27(2): 117–22. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000522>
- [5] Zane M., Parello C., Pennelli G., Townsend D. M., Merigliano S., Boscaro M., *et al.* Estrogen and thyroid cancer is a stem affair: A preliminary study. *Biomed Pharmacother* 2017, 85: 399–411. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.043>
- [6] Rahbar R., Zhang L., Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol*, 2010; 6(11), 1771–79. <https://doi.org/10.2217/fon.10.127>
- [7] Braganza M. Z., de González A. B., Schonfeld S. J., Wentzensen N., Brenner A. V., Kitahara, C. M. Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer. *Can Prev Res (Phila)*. 2014; 7(4), 418–25. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0367>
- [8] Zivaljevic V., Slijepcevic N., Sipetic S., Paunovic I., Diklic A., Zoric, *et al.* Risk factors for well-differentiated thyroid cancer in men. *Tumori* 2013; 99(4), 458–62. <https://doi.org/10.1177/030089161309900403>
- [9] Schonfeld S. J., Neta G., Sturgis E. M., Pfeiffer R. M., Hutchinson A. A., Xu L. *et al.* Common genetic variants I sex hormone pathways genes and papillary thyroid cancer risk. *Thyroid* 2012, 22(2):151–156. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0309>
- [10] Wang P., Ly L., Qi F., Qiu F. Increased risk of papillary thyroid cancer related

- to hormonal factors in women. *Tumour Biol* 2015, 36(7):5127-32. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3165-0>
- [11] Moleti M., Sturniolo G., Di Mauro M., Russo M., Vermiglio F. Female reproductive factors and differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017, 23(8) 111. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00111>
- [12] Choi M. H., Moon J.-Y., Choo S.-H., Chul B., Eun C., Lee E.J. Metabolic alteration of urinary steroids in pre- and post-menopausal women, and men with papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 2011, 8(11) 342. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-342>
- [13] Manole D., Schildknecht B., Gosnell B., Adamas E., Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 83(3):1072-7. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7283>
- [14] Chan E., Sepkovic D. W., Bowne H. J., Yu G. P., Schantz S. P. A hormonal association between estrogen metabolism and proliferative thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006, 134(6): 893-900. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.01.020>
- [15] Derwahl M., Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Oct;21(5): T273-83. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0053>
- [16] Rubio G. A., Catanuto P., Glassberg M. K., Lew J. I., Elliot S. J. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause. *Surgery.* 2018 Jan;163(1):143-149. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.04.031>
- [17] Santin A. P., Furlanetto T. W. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *Thyroid Res.* 2011; 2011: 875125. <https://doi.org/10.4061/2011/875125>
- [18] Wang F., Zhao S., Shen X., Zhu G., Liu R., Viola D. *et al.* (2018). BRAF V600E confers male sex disease-specific mortality risk in patients with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018 20; 36(27), 2787-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5097>
- [19] Suzuki H., Willingham M. C., Cheng S. Y. Mice with a mutation in the thyroid hormone receptor β gene spontaneously develop thyroid carcinoma: a mouse model of thyroid carcinogenesis. *Thyroid*, 2002 12(11), 963-9. <https://doi.org/10.1089/105072502320908295>
- [20] Ahmed R. A., Aboelnaga E. M. Thyroid cancer in Egypt: histopathological, correlation with survival and estrogen receptor protein expression. *Pathol Oncol Res.* 2014,21, (3): 793-802.. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9892-5>
- [21] Zhang Y., Liu L., Liu Y., Cao N., Wang L., Xing C. Clinical significance of immunohistochemistry to detect BRAF V600E mutant protein in thyroid tissues. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 23;100(16): e25566. PMID: 33879712. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025566>
- [22] Liu H., Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2015 Jan;139(1):67-82. PMID: 25549145. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0056-RA>

Revisión

Fragilidad en personas mayores con diabetes

Elly Morros-González  ^{1, 2, 3, 4}, María Paula Vargas-Beltrán ^{1, 3, 4},
Estephania Chacón-Valenzuela ^{1, 3, 4}, Ana María Gómez ^{2, 5}, Diego Chavarro-Carvajal ^{1, 3, 4}

¹Semillero de Neurociencias y Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Semillero de Diabetes, Obesidad y Nuevas Tecnologías, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

³Instituto de Envejecimiento, Bogotá, Colombia

⁴Unidad de Geriátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

⁵Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Morros-González E, Vargas-Beltrán MP, Chacón-Valenzuela E, Gómez AM, Chavarro-Carvajal D. Fragilidad en personas mayores con diabetes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e715.
<https://doi.org/10.53853/encr.8.4.715>

Recibido: 25/Abril/2021

Aceptado: 20/Dic/2021

Publicado: 26/Dic/2021

Resumen

Contexto: la prevalencia de las personas mayores con diabetes es significativa y la fragilidad, como síndrome geriátrico potencialmente reversible, se ha relacionado con diferentes desenlaces adversos en salud.

Objetivo: describir la importancia de la relación de la diabetes, la fragilidad y el impacto que tiene la valoración geriátrica integral, en el manejo de las personas mayores con estas condiciones.


Adicionalmente, dar a conocer herramientas para el tamizaje y diagnóstico de la fragilidad en personas mayores con diabetes.

Metodología: se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura relacionada con las personas mayores con diabetes, fragilidad y la relación entre estas condiciones, teniendo en cuenta guías de manejo de diabetes y el consenso de fragilidad.

Resultados: las guías de manejo promueven la valoración multidimensional de la persona mayor con diabetes, buscando garantizar un manejo integral y adherencia al mismo. Dentro de la evaluación de los diferentes dominios, la fragilidad, como síndrome geriátrico, cobra importancia para definir los objetivos y metas terapéuticas, existiendo diferentes herramientas para su evaluación de acuerdo con el nivel asistencial dónde se encuentre.

Conclusiones: el diagnóstico de la fragilidad en las personas mayores, con diabetes, permite individualizar el manejo terapéutico. Sugerimos utilizar Frail como cuestionario de tamizaje y los criterios de fenotipo de fragilidad para su diagnóstico definitivo.

Palabras clave: persona mayor, diabetes, fragilidad, anciano frágil.

 **Correspondencia:** Elly Morros-González, Cra. 7 #40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Instituto de envejecimiento, Facultad de Medicina, piso 8, Bogotá, Colombia. Correo-e: emorros@javeriana.edu.co

Frailty in elderly with diabetes

Abstract

Context: The prevalence of older people with diabetes is relevant and frailty, as a reversible geriatric syndrome, has been related to different harmful health outcomes.

Objective: To describe the importance of the relationship between diabetes, frailty and the impact of comprehensive geriatric assessment in the management of older people with these conditions. In addition, describe tools for screening and diagnosis of frailty in older people with diabetes.

Methodology: A non-systematic search of the literature related to older people with diabetes, frailty and the relationship between these conditions was carried out. Considering diabetes management guidelines and the frailty consensus.

Results: The management guidelines promote the multidimensional assessment of the elderly person with diabetes, seeking to guarantee comprehensive management and adherence to it. Within the evaluation of the different domains, frailty as a geriatric syndrome becomes important to define the therapeutic objectives and goals, and there are different tools for its evaluation according to the level of care.

Conclusions: The diagnosis of frailty in older people with diabetes allows individualizing therapeutic management. We suggest using Frail as a screening questionnaire and the frailty phenotype criteria for its definitive diagnosis.

Keywords: Elderly, diabetes, frailty, frail elderly.

Destacados

- La valoración geriátrica integral se recomienda como parte de la evaluación de las personas mayores con diabetes.
- La fragilidad en las personas mayores, con diabetes, define metas, objetivos y manejo terapéutico.
- La evaluación de fragilidad se puede realizar en diferentes niveles asistenciales y existen varias herramientas para identificarla y diagnosticarla.

Introducción

La población adulta mayor con diabetes ha tenido un aumento tanto en la incidencia como en la prevalencia a nivel mundial. Esto ha generado un reto en su manejo debido a la heterogeneidad clínica y a cambios en la composición corporal, ligados con el envejecimiento, la multimorbilidad, la presencia frecuente de complicaciones microvasculares y macrovasculares, el riesgo de interacciones por polifarmacia, la presencia de síndromes geriátricos, las alteraciones cognitivas, funcionales, visuales y auditivas, así como un mayor riesgo de depresión y ansiedad ante situaciones de aislamiento social en comparación con personas jóvenes (1, 2).

Es por esto que se ha planteado, en diferentes guías, la importancia de la valoración geriátrica integral en las personas mayores que presentan diabetes, tanto para definir la meta de hemoglobina glucosilada y el manejo de comorbilidades, como para prevenir el deterioro funcional y las caídas a repetición.

La detección temprana de alteraciones cognitivas y otros síndromes geriátricos como la fragilidad

pueden influir en la adherencia del manejo de la diabetes y permiten establecer metas individuales que impactan en la calidad de vida de esta población. El objetivo de esta revisión narrativa es realizar una actualización de la literatura sobre la importancia y la evaluación de la fragilidad en personas mayores con diabetes, y dar a conocer herramientas que puedan ser utilizadas por todos los profesionales de la salud para promover el tamizaje y el diagnóstico de este síndrome geriátrico.

Materiales y métodos

Se realizó la búsqueda con motivo de actualización, revisando capítulos de libros, artículos de los últimos cinco años (desde enero del 2016 hasta marzo del 2021), incluyendo guías de manejo, artículos de corte transversal, cohortes, revisiones narrativas y sistemáticas sobre diabetes y fragilidad en personas mayores en diferentes niveles asistenciales.

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: Google Scholar con los términos "fragilidad AND diabetes", "fragilidad AND

diabetes AND Colombia" y en Pubmed "(Diabetes Mellitus"[Majr]) AND "Frailty"[Majr]", también "diabetes AND frailty".

Resultados

Definición de fragilidad

Dentro del *continuum* de la funcionalidad, que va desde la autonomía hasta la discapacidad, se encuentra la fragilidad física, a partir de ahora mencionada como "fragilidad" y que se define como un síndrome geriátrico, previo a la discapacidad, complejo, multicausal, que es reversible y tratable, que confiere al sujeto un estado de vulnerabilidad fisiológica para enfrentar situaciones de estrés agudo (hospitalizaciones, enfermedad aguda, cambio de fármacos o condicionantes sociales) y que puede desencadenar resultados adversos como mayor mortalidad, discapacidad, institucionalización, visitas a urgencias, hospitalización o caídas (3, 4).

Prevalencia e importancia del diagnóstico de la diabetes y la fragilidad

Para el 2019, se estimó en EE. UU. que una de cada cuatro personas mayores presentaba diabetes y, en España, una de cada tres por encima de los 75 años también la presenta (5).

En América Latina existen datos sobre prevalencia de diabetes en personas de 60 años o más que van desde el 13% en Santiago de Chile (Chile) hasta el 22% en Ciudad de México (México) y Bridgetown (Barbados) (6), mientras que a nivel país en Colombia se encontró que fue del 18,5% (7) y en Bogotá (Colombia) del 17,5% (6, 8).

Asimismo, la prevalencia de fragilidad a nivel mundial se encuentra entre el 8% y el 20,4% y en Colombia varía entre el 9,4% y el 12,1% en estudios de diferentes ciudades, esto relacionado a su heterogeneidad en la definición y en los criterios diagnósticos (9, 10). Esta condición se ha asociado a desenlaces adversos como las caídas (HR a 3 años 1,23, IC 95% 1,00–1,68), la discapacidad (HR a 3 años: 1,70, IC 1,47–2,17), el delirium (OR 8,5, IC 95% 4,8–14,8), la institucionalización (OR 2,60, IC 1,36–4,96), la hospitalización (HR a

3 años: 1,27, IC 1,11–1,46) y la mortalidad (OR ajustado: 3,69, IC 2,26–6,02) (11).

La fragilidad tiene vías fisiopatológicas comunes con la diabetes (12), encontrándose una relación bidireccional (13, 14): en un estudio con población de ascendencia mexicana en Estados Unidos, se encontró que la diabetes presenta un aumento en el riesgo de desarrollar fragilidad hasta en un 32% (14), otro estudio realizado en España evidenció que el aumento de la hemoglobina glucosilada se asocia con un mayor riesgo de presentar fragilidad (OR 1,48%, IC 1,20–1,81) (15). Por otro lado, la fragilidad es un factor predictor independiente de diabetes *mellitus* tipo 2 en ancianos (12, 13), por su asociación con obesidad, hipertensión arterial, disminución de reserva de la función renal, disfunción cognitiva, caídas, depresión, entre otros (13, 16, 17).

Así es que se ha descrito que entre el 20% y el 30% de las personas con diabetes presentan fragilidad, relacionándose con el aumento en riesgo de complicaciones cardiovasculares, hipoglucemia, deterioro de la calidad de vida, discapacidad funcional, mayor riesgo de caídas y fracturas, deterioro cognitivo, mortalidad por cáncer o complicaciones cardiovasculares y mayores costos en salud (18, 19).

Fisiología endocrina en el envejecimiento y desarrollo de la fragilidad

A medida que avanza la edad se generan cambios en el sistema endocrino, en relación con la diabetes, existe disfunción en los canales de ATP-K voltaje-dependientes, disfunción mitocondrial y apoptosis de las células beta de la glándula pancreática, generando cambios en la frecuencia y la amplitud de los pulsos de insulina, además se ha descrito que existe una disminución a nivel periférico de los receptores GLUT-4 (20, 21).

Se estima que la glucemia en ayuno aumenta 1 mg/dl por década a partir de los 40 años, asimismo, dos horas después de una carga de glucosa de 75 gramos, la glucemia aumenta gradualmente y en mayor proporción que la glucosa en ayuno. Con el paso de los años también se evidencian cambios antropométricos, sobre todo en relación con la distribución de la grasa corporal, aumentando la resistencia a la insulina en el músculo y a nivel

hepático, a pesar de la ausencia de obesidad. En cuanto a las hormonas contrarreguladoras, hay mayor irregularidad en el patrón de secreción de cortisol, disminuyendo la secreción de hormona de crecimiento y de IGF-1 hasta en un 70%, principalmente dado que su producción se encuentra a nivel muscular (20-22).

De acuerdo con lo anterior, se podría considerar que a mayor edad los cambios fisiológicos aumentan la predisposición de desarrollar diabetes tipo 2, asociado también a un estado proinflamatorio donde se involucran interleucinas 1 y 6 y TNF alfa, relacionándose con condiciones como malnutrición, disminución de actividad física, depresión, deterioro cognitivo, aumento de riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, disminución de vitamina D, hormona de crecimiento y testosterona. Estas condiciones contribuyen con el desarrollo de sarcopenia y de fragilidad, dado que el estado proinflamatorio asociado con la malnutrición y la actividad física disminuida genera mayor fatigabilidad, debilidad muscular y disminución de la resistencia física, produciendo disminución en la velocidad de la marcha y predisponiendo a caídas, morbilidad y deterioro de la calidad de vida (12).

Es importante resaltar la alta relación entre la presencia de diabetes, fragilidad y sarcopenia de manera simultánea, siendo aún más prevalente en la población que recibe insulino terapia (22).

Evaluación de la fragilidad

En los últimos años se han planteado diferentes criterios para definir la fragilidad. Dentro de los modelos descritos, la definición más utilizada y validada para la investigación es el fenotipo de fragilidad propuesto por Linda Fried *et al.* (23), el cual incluye la descripción de la fragilidad desde el dominio físico y se fundamenta en el cumplimiento de tres de los siguientes cinco criterios: pérdida de peso involuntaria, fatiga, disminución en la velocidad de la marcha, disminución en fuerza de prensión y baja actividad física (23). Adicionalmente, los autores describieron un estado intermedio definido como el cumplimiento de uno o dos de los cinco criterios, que se conoce como prefragilidad. Esta herramienta es la más utilizada en investigación, sin embargo, debido a que algunos criterios son

difíciles de extrapolar como la baja actividad física y los puntos de corte para la fuerza de prensión y para la velocidad de la marcha (dependientes de la población evaluada), ello hace que su uso sea más limitado en la práctica clínica asistencial.

Rockwood *et al.* describieron un modelo que aborda la fragilidad como un acúmulo de déficits que va más allá del dominio físico, incluyendo el dominio clínico y psicosocial, conocido como el índice de fragilidad (24, 25). Posteriormente, diseñan una escala clínica que permite identificar a las personas con capacidad física disminuida, que tiene un puntaje de 0 a 9, con punto de corte para fragilidad de 4 puntos o más. Últimamente ha surgido el interés en la aplicación de esta herramienta para evaluar la fragilidad, ya que permite interrogar al familiar y así realizar una evaluación más rápida en la persona mayor; sin embargo, incluye igualmente a los ancianos con discapacidad, por lo que no cumple estrictamente con la definición de fragilidad, donde esta condición se sitúa en el continuum de la funcionalidad como un estado previo a la discapacidad. Por lo tanto, se podría utilizar para clasificar a las personas mayores, pero siempre con precaución, considerando la diferencia semiológica y clínica entre fragilidad y discapacidad (26).

En 2006, Rolfson, Majumdar, Tsuyuki y Rockwood (27) construyeron una herramienta denominada la escala de fragilidad de Edmonton, en la cual se evalúa a la fragilidad de una forma global, incluyendo ítems sobre el estado de salud general, la presencia de incontinencia urinaria, el consumo de medicamentos y tiene en cuenta la esfera nutricional, social, cognitiva, afectiva y el dominio funcional, incluyendo el desempeño físico. Su puntaje varía entre 0 y 17 puntos, siendo 0 no frágil y 17 fragilidad severa, con un punto de corte de 6 y 7 para vulnerabilidad y 8 o más puntos para fragilidad con diferentes niveles de gravedad. Por lo anterior, a pesar de que es una herramienta que evalúa integralmente a la persona mayor, puede llegar a ser dispendioso.

Para el año 2013, surge a partir de *The I.A.N.A. Task Force on Frailty assessment of older people in clinical practice*, la escala Frail, liderada por Morley, Vellas, van Kan y Anker (3), que incluye los siguientes criterios: fatiga, resistencia, deambulacion, comorbilidades y pérdida de peso;

las puntuaciones de la escala varían de 0 a 5 puntos, indicando que existe fragilidad si la persona tiene 3 o más puntos (28–30). El beneficio de este instrumento es que fue diseñado para que pueda ser aplicado en atención primaria dirigida directamente a la persona, adicionalmente, requiere de pocos minutos en consulta y no necesita de instrumentos en la evaluación. Asimismo, existe evidencia de que al compararla junto con los criterios de fenotipo de fragilidad y el índice de fragilidad de Rockwood, las tres escalas son clínicamente útiles para predecir el deterioro funcional y la admisión hospitalaria (31).

Adicionalmente, se encuentra el *Short Physical Performance Battery* (SPPB) o Test de Guralnik, una prueba de ejecución que permite evaluar la fragilidad física y que otros investigadores también utilizan para evaluar el desempeño físico, siendo incluida en el algoritmo de diagnóstico de severidad de la sarcopenia. Esta prueba ya se encuentra validada en Colombia (32) y se trata de un constructo de tres subpruebas que incluyen la evaluación del equilibrio en bipedestación, la velocidad de la marcha en cuatro metros a paso usual y, finalmente, levantarse de una silla cinco veces de forma consecutiva sin utilizar los miembros superiores como apoyo. Cada subprueba puntúa desde 0 como peor desempeño, hasta 4 como el mejor desempeño; el puntaje final se obtiene sumando los resultados de las tres subpruebas, variando de 0 a 12, donde un resultado menor o igual a 9 se relaciona con un alto riesgo de desarrollar discapacidad, convirtiéndose en punto de corte a nivel mundial para considerar frágil a una persona mayor (33, 34). Resulta importante resaltar que existe un debate a nivel internacional en cuanto a si esta prueba está más enfocada en evaluar discapacidad o fragilidad.

Recomendación actual para la evaluación de la fragilidad

Para el 2019 se construye la guía de práctica clínica internacional para la identificación y el manejo de la fragilidad física (37). En esta guía se destaca la importancia de comprender la fragilidad como un estado dinámico, previo a la discapacidad y resalta que este síndrome no es propio del envejecimiento normal. Recomiendan realizar tamizaje de fragilidad en toda persona de 65 años o más con la escala clínica de fragilidad de

Rockwood, la escala Frail o la escala de fragilidad de Edmonton. Posteriormente, para quienes tengan un tamizaje positivo para prefragilidad o fragilidad se recomienda aplicar los criterios de fenotipo de fragilidad (criterios de Fried *et al.*) para confirmar el diagnóstico. Adicionalmente, se sugiere realizar un plan de cuidado sistemático e integral que incluye buscar e identificar la causa de la fatiga y la pérdida de peso y plantear un esquema con las etiologías más frecuentes.

Manejo de la persona mayor con diabetes

El objetivo principal en el manejo es preservar la funcionalidad y disminuir la discapacidad. Asimismo, en el manejo de los ancianos con diabetes se debe tener en cuenta la red de apoyo y la polifarmacia, considerando los avances en los medicamentos antidiabéticos y la tecnología en el tratamiento de la diabetes para evitar episodios de hipoglucemia y poder garantizar calidad de vida.

A continuación, se describirán brevemente las recomendaciones de las guías internacionales:

Sociedad de Endocrinología

Desde 2019 esta sociedad (35) recomienda que toda persona de 65 años o más con diabetes debe ser valorada por un geriatra de forma integral con consideraciones personales para determinar metas y estrategias de tratamiento. Se sugiere realizar una valoración general de salud, la realización de pruebas generales y específicas de la diabetes. De acuerdo con la evaluación, se divide a los pacientes en tres grupos para definir la meta de hemoglobina glucosilada y además se tienen en cuenta los medicamentos que generan hipoglucemia.

Respecto a la funcionalidad, se describe la importancia de evaluar la fragilidad tempranamente e implementar intervenciones en aquellos que presentan caídas, cambios en la movilidad y alteraciones en la funcionalidad con compromiso en actividades instrumentales luego del egreso hospitalario.

En aquellas personas mayores que presenten alguna alteración en las actividades instrumentales, se recomienda evaluar la presencia de hipo o hiperglucemia, complicaciones micro y

macrovasculares y la esfera cognitiva. En caso de deterioro físico moderado o severo o alteración cognitiva (con *Minimental Test* o *Montreal Cognitive Assessment*) debe ser remitido a geriatría.

La Sociedad de Endocrinología propone evaluar la fragilidad con los criterios de fenotipo

de fragilidad de Fried, índice de fragilidad de Rockwood o escala de Frail. En la tabla 1 se plantean los dominios que deberían predominar en la valoración geriátrica de la persona mayor con diabetes y las posibles pruebas que se podrían utilizar.

Deterioro cognitivo	Fragilidad	Sarcopenia	Desempeño físico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ MMSE ▪ MoCA ▪ Repetir cada dos o tres años (prueba normal). ▪ Repetir anualmente si el resultado fue limítrofe (puntuación dependiente de escolaridad y población). ▪ Siempre evaluar queja subjetiva de memoria. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fenotipo de fragilidad. ▪ Índice de fragilidad. ▪ Escala Frail. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SARC-F. ▪ Tomar en cuenta los criterios del Consenso Europeo 2019. ▪ Realización de DEXA o bioimpedanciometría cuando hay sarcopenia probable. ▪ Evaluar el desempeño físico-severidad (SPPB) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prueba "get up and go". ▪ Velocidad de la marcha: 4 metros. ▪ Fuerza de prensión.

Tabla 1. Propuesta de la Sociedad de Endocrinología sobre la evaluación geriátrica de la persona mayor con diabetes

Nota aclaratoria: fenotipo de fragilidad: Fried *et al.* (23) Índice de fragilidad: Rockwood *et al.* (24, 25)

Escala Frail: Morley *et al.* (3) **MMSE:** *minimal state examination.*

MoCA: *Montreal cognitive assessment.* **SPPB:** *short physical performance battery.*

Fuente: adaptado de LeRoith (35).

Guía española del 2018

En esta guía se recomienda determinar una meta individualizada, tener precaución con los efectos secundarios y las contraindicaciones de medicamentos. También promueve el ejercicio, en especial multicomponente de forma individualizada (aeróbica, resistencia, flexibilidad y balance), y se recomienda evitar dietas hipocalóricas. Respecto a la funcionalidad, propone evaluar la fragilidad con los criterios del fenotipo de fragilidad. En cuanto a la evaluación de los dominios cognitivos, propone el uso de *Minimental Test* o *Montreal Cognitive Assessment* y a nivel afectivo sugiere la realización de tamizaje de síntomas depresivos. Finalmente, para plantear los objetivos y los planes terapéuticos, se hace énfasis en realizar

un abordaje individualizado donde se evalúe la expectativa de vida total y activa, basada en la valoración geriátrica integral, teniendo en cuenta el soporte social para garantizar, con el cuidador, la adherencia y la seguridad en el manejo del paciente (5).

Guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)

Esta guía para el 2021 hace énfasis en la importancia de la valoración geriátrica integral, incluyendo el dominio clínico (comorbilidades y complicaciones), funcional, nutricional, mental y social.

En cuanto al tamizaje de complicaciones de la diabetes, recomiendan que se haga de forma

individualizada y que sea periódicamente revisado. Del mismo modo, enfatizan en evaluar síndromes geriátricos como la polifarmacia, la depresión, la incontinencia urinaria, las caídas y la persistencia de dolor, además de la sarcopenia y la fragilidad, ya que se consideran condiciones que podrían comprometer el autocuidado y la calidad de vida. No hacen recomendaciones sobre escalas para evaluar sarcopenia o fragilidad.

En relación con el manejo, describen que las personas mayores son heterogéneas. Asimismo, se debe individualizar la meta de hemoglobina glucosilada que en ocasiones puede estar falseada por condiciones crónicas como la anemia o la enfermedad renal. Se debe tomar en cuenta el control de la tensión arterial y la dislipidemia de acuerdo con metas también individualizadas, optimizar el manejo nutricional y el consumo

proteico, promover la actividad física realizando ejercicio de resistencia y cardiovascular. En cuanto al manejo farmacológico, promueven simplificar el esquema de manejo y realizar ajustes a la terapia de acuerdo con las comorbilidades y la expectativa de vida del paciente (36).

Metas de hemoglobina glucosilada en personas mayores

En la tabla 2 se resumen las metas de hemoglobina glucosilada para personas mayores, de acuerdo con sus comorbilidades, nivel cognitivo, funcionalidad, uso de medicamentos causantes de hipoglucemia, presencia de fragilidad y expectativa de vida, según las diferentes guías de manejo internacionales (ADA 2021, Sociedad de Endocrinología 2019, guía española 2018, guía canadiense 2018).

Tabla 2. Metas para hemoglobina glucosilada en personas mayores de acuerdo con guías internacionales

ADA 2021	Sociedad de Endocrinología 2019	España 2018	Canadá 2018
Saludable (pocas comorbilidades, estado cognitivo y funcional intactos) < 7,0 - 7,5%	Buena salud (sin comorbilidades, 1-2 enfermedades crónicas diferentes a diabetes y no alteraciones ABVD y ≤ 1 alteración en AIVD < 7,5%	Sanos, buen estado funcional y cognitivo. Baja comorbilidad y buena expectativa de vida 7,0 - 7,5%	Funcionalmente independientes, (Rockwood 1-3 puntos) ≤ 7%
	Si usa medicamentos que puedan causar hipoglucemias* >7.0 a < 7.5%		
Intermedio-complejo (comorbilidades múltiples crónicas o dos o más alteraciones en AIVD o deterioro cognitivo leve a moderado): < 8,0%	Salud intermedia (tres o más enfermedades crónicas diferentes a diabetes o alguna de las siguientes: deterioro cognitivo leve o demencia temprana o ≥ 2 alteraciones en AIVD < 8%	Frágiles, con discapacidad funcional, demencia o expectativa de vida limitada (> 5 años) 7,5% - 8,5%	Dependencia funcional < 8% (alto riesgo de hipoglucemia, mantener por encima de 7%). - fragilidad o demencia 6-8 puntos Rockwood < 8,5%
	Si usa medicamentos que puedan causar hipoglucemias ≥ 7,5 a < 8,0%		

Salud pobre o muy compleja (cuidado en larga estancia), enfermedades crónicas terminales o deterioro cognitivo moderado a severo o ≥ 2 alteraciones en ABVD Evitar hipoglucemias e hiperglucemias sintomáticas	Salud pobre Alguna de las siguientes: – Condición médica terminal – Demencia moderada a severa – Alteración ≥ 2 ABVD – Cuidado en larga estancia $< 8,5\%$	En cuidados paliativos. Expectativa < 5 años Evitar hipoglucemias e hiperglucemias sintomáticas	Fin de vida, 9 puntos de Rockwood, evitar hipoglucemias e hiperglucemias
	Si usa medicamentos que puedan causar hipoglucemias $\geq 8,0$ a $< 8,5\%$		

Nota aclaratoria: actividades básicas de la vida diaria (ABVD): se usa escala de Barthel o Katz. Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD): se usa escala de Lawton y Brody. *Medicamentos que puedan causar hipoglucemias: insulinas, sulfonilureas, glinidas.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Después de resumir las diferentes pruebas para evaluar la fragilidad en la persona mayor y sin contar con un instrumento que se considere como patrón de oro, hemos planteado una propuesta para la evaluación de la fragilidad en los diferentes niveles asistenciales (tabla 3).

En general, sugerimos iniciar el tamizaje con la herramienta Frail, dado que es un cuestionario que lo pueden realizar diferentes profesionales de la salud y que no requiere de instrumentos de

medición, lo que hace que sea práctica y aplicable en diferentes escenarios clínicos; sin embargo, para el diagnóstico definitivo, recomendamos usar los criterios del fenotipo de fragilidad ya que utiliza tanto características clínicas como instrumentos de medición para realizar con mayor precisión este diagnóstico.

El identificar la fragilidad permite plantear objetivos y tratamientos terapéuticos que impactan la calidad de vida y la funcionalidad de la población mayor con diabetes.

Tabla 3. Propuestas para evaluar la fragilidad de acuerdo con el nivel de atención

Finalidad de la prueba	Consulta externa	Hospitalización	Larga estancia	Investigación
Tamizaje	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala Frail ▪ Índice de fragilidad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala Frail ▪ Escala clínica de fragilidad o índice de fragilidad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala Frail ▪ Índice de Fragilidad ▪ Escala de Edmonton 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala clínica de fragilidad o Índice de Fragilidad
Diagnóstico	Fenotipo de fragilidad			

Nota aclaratoria: fenotipo de fragilidad: Fried *et al.* (23) Índice de fragilidad y escala clínica de fragilidad: Rockwood *et al.* (24, 25) Escala Frail: Morley *et al.* (3)

Fuente: elaboración propia.

Conclusión

La identificación temprana de la fragilidad, condición reversible y tratable, permite en etapas tempranas guiar el manejo farmacológico y no farmacológico de la diabetes en las personas mayores y además disminuir desenlaces adversos asociados. Sugerimos utilizar Frail como cuestionario de tamizaje y los criterios de fenotipo de fragilidad para su diagnóstico definitivo.

Financiación

Los autores declaran que no requirieron financiación para la realización de este trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener afiliación o estar involucrados con cualquier organización con interés comercial o financiero en relación con lo discutido en este manuscrito.

Referencias

- [1] Scheen A. Central nervous system: a conductor orchestrating metabolic regulations harmed by both hyperglycaemia and hypoglycaemia. *Diabetes Metab.* 2010;36 (supl. 3):S31-8. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(10\)70464-X](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(10)70464-X)
- [2] Bunn F, Goodman C, Malone JR, Jones PR, Burton C, Rait G, *et al.* Managing diabetes in people with dementia: protocol for a realist review. *Syst Rev.* 2016;5(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0182-4>
- [3] Morley J, Vellas B, van Kan G, Anker S. Frailty consensus: a call to action. *J Am.* 2013;14(6):392-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
- [4] Abizanda-Soler P, Rodríguez-Mañas L, editores. *Tratado de Medicina Geriátrica.* Madrid, España: Elsevier; 2020.
- [5] Gómez-Huelgas R, Gómez-Peralta F, Rodríguez L, Formiga F, Puig M, Mediavilla J, *et al.* Tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(2):89-99. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.12.003>
- [6] Organización Panamericana de la Salud. División de promoción y protección de la salud. Encuesta Multicéntrica Salud Bienestar (SABE) en América Latina y Caribe. Washington: OPS; 2001.
- [7] Gómez F, Corchuelo J, Curcio CL, Calzada MT, Méndez F. SABE Colombia: survey on health, well-being, and aging in Colombia—study design and protocol. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7910205>
- [8] Morros-González E, Borda MG, Reyes-Ortiz C, Chavarro-Carvajal D, Cano-Gutiérrez C. Anciano con diabetes y factores asociados. *Acta Méd Colomb.* 2017;42(4):230-6. <https://doi.org/10.36104/amc.2017.942>
- [9] Gómez-Montes JF, Curcio-Borrero C, Henao GM. Fragilidad en ancianos Colombianos. *Rev Med Sanitas.* 2012;15(4):8-16.
- [10] Samper-Ternent R, Reyes-Ortiz C, Ottenbacher K, Cano CA. Frailty and sarcopenia in Bogotá: results from the SABE Bogotá Study. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(2):265-72. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0561-2>
- [11] Sinclair A, Dunning T, Rodríguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;3(4):275-85. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70176-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70176-7)
- [12] Morley J, Malmstrom TK, Rodríguez-Mañas L, Sinclair AJ. Frailty, Sarcopenia and Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(12):853-9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.10.001>
- [13] Veronese N, Stubbs B, Fontana L, Trevisan C, Bolzetta F, De Rui M, *et al.* Frailty is associated with an increased risk of incident type 2 diabetes in the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(10):902-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.04.021>

- [14] Howrey B, Al Snih S, Markides K, Ottenca. Frailty and Diabetes Among Mexican American Older Adults. *Physiol Behav.* 2011;176(1):139-48.
- [15] García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 sept. 1;16(9):748-54. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.04.008>
- [16] Tobergte DR, Curtis S. Diagnóstico y tratamiento de diabetes *mellitus* en el anciano. *J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689-99.
- [17] Casals C, Casals-Sánchez JL, Suárez-Cadenas E, Aguilar-Trujillo MP, Estébanez-Carvajal FM, Vázquez-Sánchez MA. Fragilidad en el adulto mayor con diabetes *mellitus* tipo 2 y su relación con el control glucémico, perfil lipídico, tensión arterial, equilibrio, grado de discapacidad y estado nutricional. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):820-6. <https://doi.org/10.20960/nh.1672>
- [18] Sinclair AJ, Rodríguez-Mañas L. Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions? *Can J Diabetes.* 2016;40(1):77-83. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.09.004>
- [19] Chao C, Wang J, Chien KL, COhort of GERiatric Nephrology in NTUH (COGENT) study group. Both pre-frailty and frailty increase healthcare utilization and adverse health outcomes in patients with type 2 diabetes *mellitus* 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-13. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0772-2>
- [20] van den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens C, Lamberts S, Egan J, van der Lely A. The physiology of endocrine systems with ageing HHS Public Access. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):647-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3)
- [21] Sawlani S, Saini R, Vuppuluri R, Rojas L, Patel M, Patel P, *et al.* Endocrine Changes with Aging. *Endocrinol Int J.* 2016;3(6):133-43.
- [22] Navarrete-Reyes AP, Ávila-Funes JA. Diabetes *mellitus* y el síndrome de fragilidad en el anciano. *Rev Investig Clin.* 2010;62(4):327-32.
- [23] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci.* 2001;56(3):146-64. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- [24] Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet.* 1999;353:205-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04402-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04402-X)
- [25] Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan D, McDowell I, *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J.* 2005;173(5):489-95. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>
- [26] Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(1):17-26. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.008>
- [27] Rolfson D, Majumdar S, Tsuyuki R, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing.* 2006;35(5):526-9. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl041>
- [28] Abellan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A. task force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Heal Aging.* 2008;12(1):29-37. <https://doi.org/10.1007/BF02982161>
- [29] Abellan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9(2):71-2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.11.005>
- [30] Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged african americans.

- J Nutr Heal Aging. 2012;16(7):601-8. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0084-2>
- [31] Li JJ, Jiang S, Zhu ML, Liu X, Sun X, Zhao SQ. Comparison of Three Frailty Scales for Prediction of Adverse Outcomes Among Older Adults: A Prospective Cohort Study. *J Nutr Heal Aging*. 2021;25(4):419-24. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1534-x>
- [32] Gómez JF, Curcio CL, Alvarado B, Zunzunegui MV, Guralnik J. Validity and reliability of the Short Physical Performance Battery (SPPB): a pilot study on mobility in the Colombian Andes. *Colomb Med*. 2013;44(3):165-71. <https://doi.org/10.25100/cm.v44i3.1181>
- [33] Wennie-Huang WN, Perera S, Vanswearingen J, Studenski S. Performance measures predict onset of activity of daily living difficulty in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(5):844-52. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02820.x>
- [34] Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995;332(9):556-62. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503023320902>
- [35] Leroith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, *et al.* Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1520-74. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00198>
- [36] American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(supl. 1):S168-79. <https://doi.org/10.2337/dc21-S012>
- [37] Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodriguez-Mañas L, Fried L, *et al.* Physical frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for identification and management. *J Nutr Heal Aging*. 2019;23(9):771-87. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1273-z>

Medtronic



Transformando la
vida de dos personas,
cada segundo,
cada hora,
cada día.

Revisión

Anatomía microscópica normal de la glándula tiroides: principios básicos para el residente de Endocrinología y anatomía patológica con una breve nota histórica

Andrea Heredia-Jara ¹, Carlos Ortiz-Hidalgo ^{1, 2}

¹Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Fundación Médica Sur, Ciudad de México, México

²Departamento de Biología celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México

Cómo citar: Heredia-Jara A, Ortiz-Hidalgo C. Anatomía microscópica normal de la glándula tiroides. Principios básicos para el residente de Endocrinología y anatomía patológica con una breve nota histórica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e688. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.688>

Recibido: 16/Oct/2021

Aceptado: 13/Dic/2021

Publicado: 20/Dic/2021

Resumen

Contexto: es necesario conocer las características histológicas normales de la glándula tiroides para comprender los procesos patológicos de esta glándula.


Objetivo: esta es una revisión práctica sobre la estructura normal de la glándula tiroides, dirigida a residentes de Endocrinología y anatomía patológica.

Metodología: se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la histología normal de la glándula tiroides y se utilizó material histológico del Departamento de Patología del Hospital Médica Sur (México).

Resultados: la glándula tiroides normal está formada por dos lóbulos laterales conectados centralmente por un istmo. Esta glándula es color marrón clara y de consistencia firme, con un peso de 15 a 25 g. Aproximadamente en el 80 % de los individuos existe un lóbulo piramidal que se extiende hacia arriba desde el istmo a lo largo de la superficie anterior del cartílago tiroides. Este lóbulo es un remanente del conducto tirogloso. Histológicamente, la tiroides está formada por numerosos folículos esféricos con un diámetro promedio de 200 µm. Cada folículo está revestido por células epiteliales planas, cuboidales o cilíndricas y tiene en el centro coloide secretado por las células epiteliales, bajo la influencia de la hormona estimulante de la tiroides. Existe un segundo grupo de células, las células C o células parafoliculares, ubicadas principalmente en los polos superiores de los lóbulos tiroideos, que secretan calcitonina.

Conclusiones: En la glándula tiroides se presentan diversos procesos patológicos por lo que es importante conocer su estructura normal para interpretar adecuadamente cada proceso.

Palabras clave: Glándula tiroides, anatomía, embriología, histología, inmunohistoquímica.

 **Correspondencia:** Carlos Ortiz Hidalgo, Av. Puente de Piedra 150, Colonia Toriello Guerra/Tlalpan, Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Fundación Médica Sur, CP14050, Ciudad de México, México. Correo-e: ortizhidalgocarlos@gmail.com

Microscopic anatomy of the normal thyroid gland. Basic principles for Endocrinology and Pathological anatomy residents, with a brief historical note

Abstract

Background: It is necessary to know the normal histology of the thyroid gland to understand the pathological processes of this gland.

Purpose: This is a practical review on the normal structure of the thyroid gland, aimed at residents of endocrinology and anatomical pathology.

Methodology: A bibliographic search was carried out on the normal histology of the thyroid gland and histological material from the Department of Pathology of the Hospital Medica Sur (Mexico) was used.

Results: The normal thyroid gland is formed by two lateral lobes connected centrally by an isthmus. This gland is light brown in color and firm in consistency, weighing 15 to 25 g. In approximately 80 percent of individuals, a pyramidal lobe is present, extending upward from the isthmus along the anterior surface of the thyroid cartilage. This lobe is a remnant of the thyroglossal duct. Histologically, the thyroid is formed by numerous spherical follicles average 200 µm in diameter. Each follicle is lined by a flat to cuboidal to cylindrical epithelial cells and contains a central store of colloid secreted from the epithelial cells under the influence of the thyroid stimulating hormone. There is a second group of cells, the C cells or parafollicular cells mainly located in the upper poles of the thyroid lobes, which secrete calcitonin.

Conclusions: Various pathological processes occur in the thyroid gland therefore it is important to know its normal structure to properly interpret each process.

Keywords: Thyroid gland, anatomy, embryology, histology, immunohistochemistry.

Destacados

- Para interpretar adecuadamente las diversas alteraciones de la glándula tiroides, se requiere el conocimiento de la anatomía microscópica básica.
- La tiroides se origina del piso de la lengua en el sitio del foramen ciego, por lo que es posible encontrar tejido tiroideo en la base de la lengua.
- El foliculo tiroideo es la unidad funcional/estructural de la glándula tiroides que está revestido por células foliculares y ubicadas en la periférica del epitelio folicular; se identifican además las células parafoliculares que producen calcitonina.
- Por inmunohistoquímica las células foliculares expresan tiroglobulina, TTF-1 PAX8 y diversas queratinas; las células parafoliculares expresan calcitonina, antígeno carcinoembrionario y diversos marcadores neuroendocrinos.

Introducción y nota histórica

La glándula tiroides es un sitio frecuente de diversas patologías que requiere del conocimiento de la anatomía microscópica básica. Tanto para el residente de Endocrinología como para el de Anatomía Patológica es necesario conocer la histología de esta glándula para interpretar adecuadamente las alteraciones tiroideas.

Se presenta en este artículo una panorámica general de la histología de la glándula tiroides con algunas implicaciones clínicas.

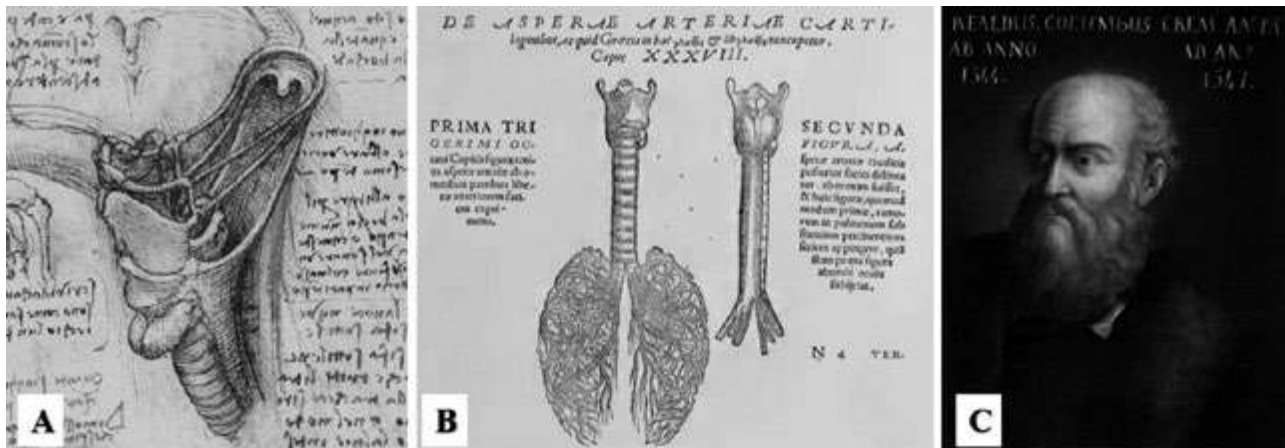
La tiroides es una glándula endocrina que se ubica en la porción anterior del cuello, contigua a la laringe y a la tráquea (1). Recibe su nombre del hecho de que está próxima al cartílago tiroides y gracias a la palabra griega *thyreooides*, la cual significa escudo o puerta (2, 3). En el renacimiento italiano ya había sido documentada la tiroides, el polímata florentino Leonardo da Vinci (1452-

1519) la dibujó por primera vez en forma de dos glándulas separadas, una a cada lado de la laringe, y sugirió que "estaba hecha para llenar el espacio donde faltan los músculos y sujetarla del hueso hioides" (4) (figura 1A).

Posteriormente, Andreas Vesalius (1514-1564) en su libro *De humani corporis fabrica libri septem*, dibujó esta glándula y la llamó "*Glandulae laryngi appositae*" (glándula unida a la laringe) (3). Vesalio igualmente la describió formada por dos lóbulos y pensó que estos eran órganos separados (figura 1B). Esta fue la creencia por algún tiempo hasta que, primero, Bartolomeo Eustachio (Eustachi) (c-1500-1574) describió la parte que conecta los dos lóbulos de la glándula y la llamó istmo, y Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) confirmó que en efecto los dos lóbulos estaban conectados y que la tiroides era un solo órgano (2).

En 1656, el anatomista inglés de la Universidad de Oxford, Thomas Wharton (1614-1673), en su texto *Adenographia sive glandularum totius corporis descriptio*, la llamó "glandulis thyroideis" (Wharton también describió el conducto de la glándula submandibular, conducto de Wharton, y a la sustancia rica en mucopolisacáridos del cordón umbilical, gelatina de Wharton). De acuerdo con Bondeson y Bondeson (5), es posible que Mateo Realdo Colombo (Realdus Columbus) (1516-1559), alumno de Vesalio y quien lo sustituyó como profesor en Padua, haya sido el primero en

distinguir los dos lóbulos de la glándula tiroides como un órgano que llamó "glandula laryngis", en su libro *De Re Anatomica*, editado en 1559 (5) (figura 1C). Esta publicación no contiene dibujos, pues estos habían sido encargados a Miguel Ángel (Michelangelo Buonarroti) (1475-1564), pero nunca los completó (2). Miguel Ángel muy posiblemente supo sobre la glándula tiroides, al menos en forma de bocio, pues en el fresco titulado "Separación de la luz de la oscuridad", localizado en el techo de la capilla Sixtina, ilustra al "Creador" con un crecimiento en el cuello que bien puede ser bocio 5.



Figuras 1. A) dibujo de Leonardo da Vinci que ilustra la laringe y la glándula tiroides formada por dos lóbulos, **B)** boceto anatómico de la glándula tiroides, dibujado en el libro de anatomía de Andreas Vesalius de 1543 *Andrae Vesalii Bruxellensis De humani corporis fabrica libri septem. Basileæ: Ex officina Ioannis Oporini, C)* Mateo Realdo Colombo (Realdus Columbus) (1516-1559)

Nota explicativa: figura A: es posible que este dibujo corresponda a la primera representación de la glándula tiroides y probablemente sea una tiroides no humana.

Fuente: elaboración propia.

Sobre su función, Galeno de Pérgamo (129-c. 201/216) indicó que las secreciones de la tiroides lubricaban la laringe y al cartílago adyacente y también se le atribuyeron funciones de reservorio de sangre para el cerebro, o el mismo Wharton propuso que era un órgano estético para mejorar la belleza del cuello de la mujer (6). En 1776, el médico suizo Albrecht von Haller (1708-1777) describió la tiroides como una glándula sin conducto, cuya secreción podría ser vertida a la circulación, lo que dio inicio al conocimiento del sistema endocrino (2, 6).

A comienzos del siglo pasado, el médico austriaco Julius Wagner-Jauregg (1857-1940) y premio Nobel en Medicina en 1927 (por sus estudios sobre el tratamiento de la parálisis periódica luética con paludismo) se dio cuenta que el yodo era el "nuevo remedio" para mejorar los síntomas cerebrales del cretinismo, ya que estudió la psicosis y el cretinismo y trató el bocio mediante la administración de yodo y extractos de la glándula tiroides.

Berta von Zuckerkandl-Szeps (Bertha Szeps – 1864–1945), la esposa del distinguido anatomista austriaco Emil von Zuckerkandl (quien describió el paraganglio que se encuentra en el espacio intercavaoáortico, por arriba de la bifurcación aórtica-órgano de Zuckerkandl), describió en sus memorias sobre el éxito del tratamiento de Wagner-Jauregg en pacientes con cretinismo que le mostró en una excursión al valle en Estiria, Austria, que era una zona con grave deficiencia de yodo (7).

En 1914, el bioquímico Edward Calvin Kendall (1886–1972), de la clínica Mayo, aisló de las glándulas tiroides de bovinos la hormona que llamó “tiroxina”, sin embargo, asignó la estructura química incorrecta, pero su extracto cristalino tenía la actividad biológica correcta. Kendall obtuvo en 1950 en el Premio Nobel de Medicina, pero no por sus logros en la investigación de la tiroides, sino más bien por sus estudios sobre la estructura y los efectos biológicos de las hormonas de las glándulas suprarrenales (premio compartido con Philip S. Hench y Tadeus Reichstein) (8). En realidad, le debemos la descripción correcta de la estructura química y síntesis de tiroxina (tetrayodotironina – T4), al químico galés Charles R. Harington (1897–1972), quien fue más tarde y por muchos años, director del National Institute for Medical Research en Londres, Inglaterra. Por sus logros en este campo, Harington fue propuesto en siete ocasiones (de 1929 a 1953) para el premio Nobel, pero nunca le fue otorgado el preciado galardón (2, 9).

Desarrollo embriológico y anatomía general

El desarrollo de la tiroides comienza entre la tercera y la cuarta semana de gestación y es la primera glándula endocrina en emerger durante el proceso embriológico. Los cuatro factores de transcripción de genes: *Hhex*, *TITF-1* (Nkx2-1), *TTF-2* (Foxe1) y *PAX-8* son los esenciales para la maduración y la diferenciación tiroidea (10).

La tiroides se origina a partir de un engrosamiento endodérmico del piso de la lengua en el sitio del foramen ciego, el cual se encuentra donde la línea media se cruza con el *sulcus terminalis* que divide la lengua en dos tercios anteriores (parte oral) y tercio posterior

(parte faríngea). Por lo anterior, es posible encontrar tejido tiroideo normal en la base de la lengua (tiroides lingual) que resulta de una anomalía embriológica del descenso de esta glándula (11).

El primordio tiroideo desciende a través de la línea media del cuello en forma de conducto (conducto de Vater o *ductus lingualis* de His), hasta su destino final frente a la tráquea a la altura del cartílago cricoides, donde se divide en dos lóbulos. La persistencia de restos de esta estructura se conoce como “conducto tirogloso persistente” y puede dar origen al “quistes del conducto tirogloso”. Durante el descenso, hacia la quinta semana, la parte superior del conducto se degenera, pero un fragmento puede permanecer y formar el lóbulo piramidal, presente hasta en el 80% de las personas (12) (figura 2). Durante la novena semana de gestación, las células endodérmicas se diferencian en láminas de células que se disponen en folículos y adquieren la capacidad de formar tiroglobulina (13). Hacia la decimocuarta semana, los folículos están bien desarrollados y se encuentran revestidos por células foliculares que contienen coloide en su luz.

Los primordios laterales de la tiroides derivan del cuerpo último branquial (CUB) que aparece como un pequeño saco de la cuarta bolsa faríngea (técnicamente quinta, pero esa es rudimentaria y se fusiona con la cuarta), durante la quinta semana de desarrollo embrionario. De esta cuarta bolsa faríngea se originan las paratiroides superiores, que junto con células del CUB se desprenden de la pared de las bolsas faríngeas y comienzan su migración medio caudal. Las paratiroides se adhieren a la superficie dorsal de la tiroides y las células del CUB se incorporan a los lóbulos laterales tiroideos y se dispersan a través del intersticio superior y medio, estas células dan origen a las células C (parafoliculares), así como los cuerpos sólidos (*vide infra*) (11), sin embargo, recientemente se ha sugerido que las células C pueden tener origen endodérmico (14).

Las células C se distribuyen predominantemente en la parte superior de los lóbulos laterales y están ausentes en la zona del istmo, lo anterior explica el por qué el carcinoma medular suele localizarse

predominantemente en los polos superiores de la tiroides y prácticamente nunca en el istmo o el lóbulo piramidal (15). El tejido tiroideo ectópico puede aparecer en cualquier punto a lo largo del

recorrido del descenso de la tiroides (10), en raras condiciones, la tiroides puede descender a la parte superior del tórax u a otros sitios extratorácicos (10, 16).

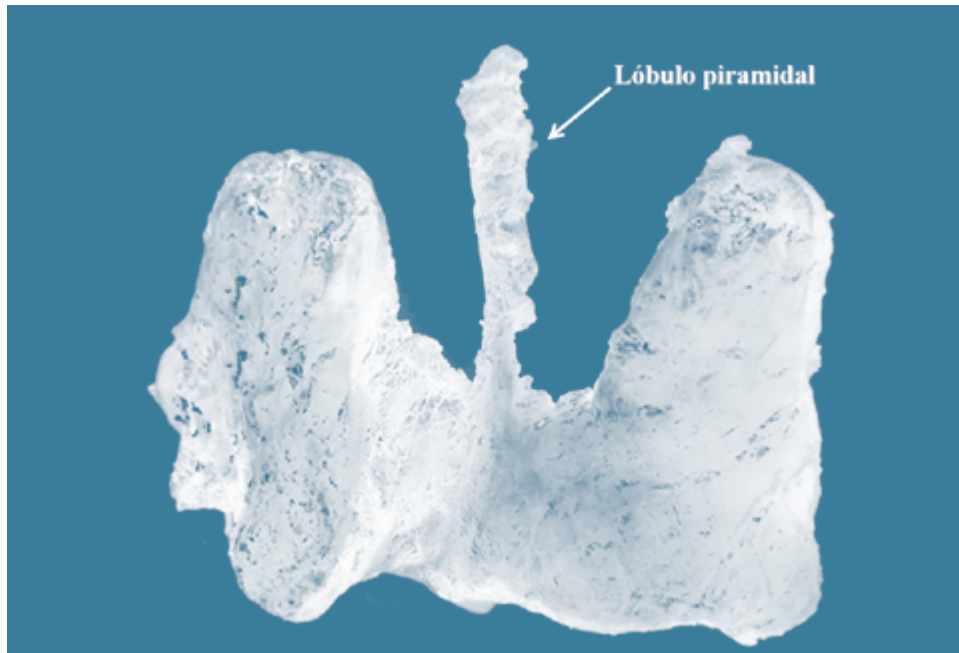


Figura 2. Glándula tiroides

Nota explicativa: la flecha ilustra el lóbulo piramidal.

Fuente: elaboración propia.

La glándula tiroides se extiende desde la altura de la quinta vértebra cervical a la primera vértebra torácica y está compuesta por dos lóbulos conectados por el istmo, el cual atraviesa la superficie anterior al nivel del segundo y tercer cartílago traqueal. La glándula pesa entre 15 y 25 g y cada lóbulo mide aproximadamente 5 cm de longitud y 2,5 cm de ancho, aunque generalmente el lóbulo derecho es un poco más grande (1). El tamaño de la tiroides suele ser un poco más grande en las mujeres, ya que puede aumentar de tamaño durante el embarazo y en la fase secretora del ciclo menstrual (1); además, existen variaciones significativas relacionadas con el género, la edad, la masa corporal, el estatus hormonal, el estado funcional de la glándula y la ingesta de yodo (1). El lóbulo piramidal se extiende del istmo centralmente hacia arriba (12) y las cuatro

glándulas paratiroides suelen estar estrechamente relacionadas con la glándula tiroides, y se encuentra en la superficie posterolateral de los lóbulos, aproximadamente a 1 cm de la arteria tiroidea inferior, en el 80% de los individuos (16), aunque, en ocasiones, las paratiroides se encuentran inmersas en el parénquima tiroideo (intratiroides) (16). Las glándulas paratiroides superiores son más dorsales o posteriores y se ubican a la altura del cartílago cricoides y las inferiores tienen una posición más variable, pero por lo general son anteriores a los nervios laríngeos recurrentes (16).

La tiroides es de color marrón claro, blanda y está rodeada por una delgada capa de tejido conectivo (fascia peritiroidea) que hacia atrás se engrosa para adosarse al cartílago cricoides. Esta fascia es el ligamento lateral de la tiroides,

descrito por el cirujano canadiense James Berry en 1888 (ligamento de Berry). De la fascia peritiroidea penetran delgadas láminas de tejido conectivo hacia el parénquima para delimitar, irregularmente, lóbulos y lobulillos. Con la edad, la glándula tiroidea puede adquirir un color más oscuro debido al depósito de lipofuscina en el citoplasma de las células foliculares (melanosis thyroidi), fenómeno similar a lo que sucede con pacientes tratados con minociclina (17). Esta lipofuscina se puede hacer evidente por medio de las tinciones de PAS (ácido peryódico de Schiff) y Fontana Masson (18).

La irrigación de la glándula tiroidea deriva de la arteria tiroidea inferior (rama del tronco tirocervical de la arteria subclavia) y de la arteria tiroidea superior que se origina de la carótida externa. La arteria tiroidea media es inconstante (presente en 6–16% de la población) y emerge del tronco braquicefálico o del cayado de la aorta directamente (19). Las venas tiroideas superior y media drenan a la vena yugular interna y la vena inferior (derecha e izquierda) a sus respectivas venas braquicefálicas (1).

La inervación de la glándula tiroidea deriva del sistema nervioso autónomo: las fibras parasimpáticas proceden de los nervios vagos y las fibras simpáticas de los ganglios superior, medio e inferior del tronco simpático. Estos pequeños nervios entran en la glándula junto con los vasos sanguíneos (1).

Histología funcional

La unidad funcional y estructural de la glándula tiroidea es el folículo tiroideo, el cual es una formación redonda a oval con una pared revestida por células foliculares o tirocitos, cuya morfología varía de acuerdo con el estado funcional de la glándula (1). La luz folicular contiene una masa gelatinosa llamada coloide, que se tiñe tanto con colorantes básicos (hematoxilina) como ácidos (eosina) y es positiva al PAS y al azul alcian (figuras 3 A, B y C).

En glándulas funcionalmente activas es posible encontrar, en la interfase entre el coloide y la región apical de las células foliculares, pequeñas formaciones de apariencia vacuolada llamadas "vacuolas de reabsorción" (figura 3 D). Cada folículo está separado por escaso tejido

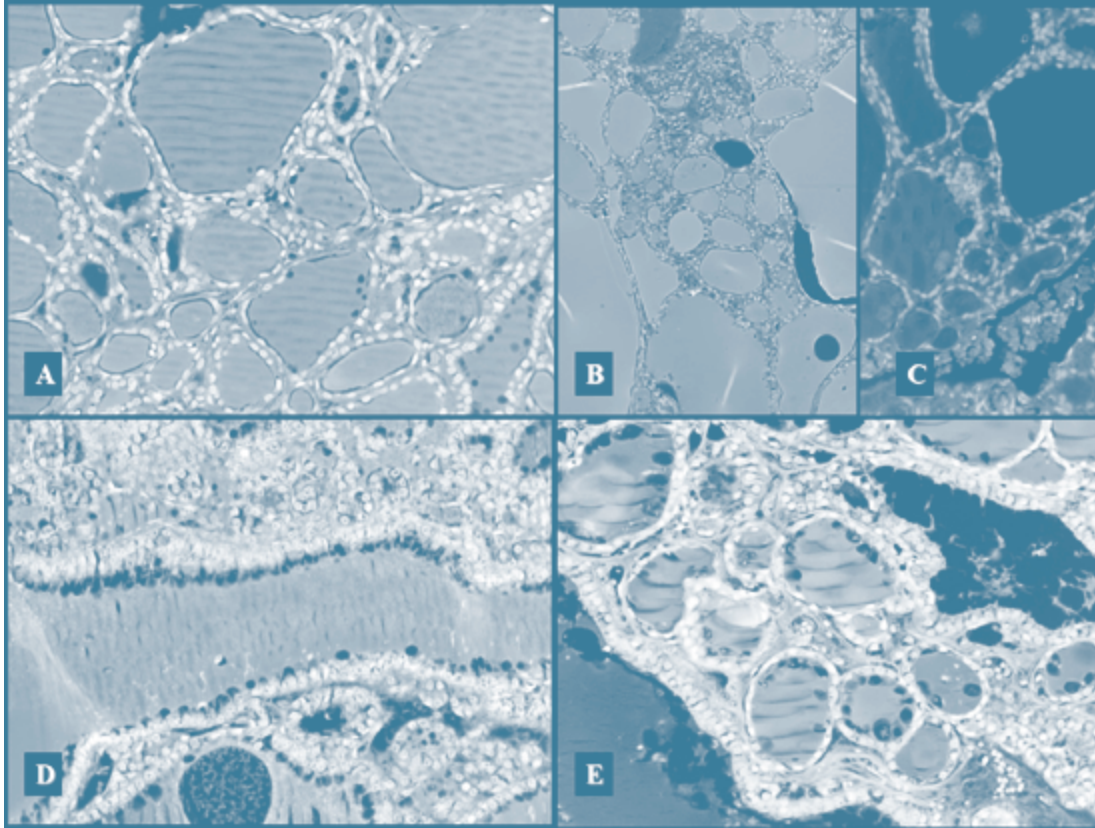
conectivo en el que se pueden encontrar vasos capilares, fibroblastos dispersos y delgadas fibras de colágeno, evidentes con la tinción de Masson (Figura 3 E). El diámetro de los folículos varía de 50 μ m a 1 mm, según se encuentre en la fase secretora o de almacenamiento (1).

Los folículos tiroideos están compuestos por dos tipos de células: 1) las células foliculares que son las responsables de la producción, síntesis y almacenamiento de las hormonas tiroideas: triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), y 2) las células C (parafoliculares) que son los componentes del sistema neuroendocrino difuso y producen la calcitonina. Las células foliculares están unidas entre sí mediante desmosomas y la membrana celular apical (la que ve hacia el coloide) presenta microvellosidades que varían en longitud de acuerdo con el estado funcional de la glándula (1).

El citoplasma es levemente eosinófilo con núcleos redondos, cromatina homogénea y con uno o más nucleolos, poseen además abundante retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi, numerosos lisosomas y mitocondrias. En ocasiones, el citoplasma de las células foliculares presenta eosinofilia intensa, lo que se conoce como células de Hurthle u oncocitos, resultado del contenido de abundantes mitocondrias (20) (figura 4A).

El epitelio folicular puede variar dependiendo del estado funcional de la glándula, cuando la tiroidea presenta inactividad y los folículos están llenos de coloide, las células foliculares pueden ser cúbicas bajas o casi planas, mientras que son cilíndricas altas cuando hay gran actividad y se ha liberado el coloide (figuras 4 B y C).

El coloide está compuesto por la tiroglobulina que es una glucoproteína dimérica yodada de 660 kDa con 2768 aminoácidos, producida por las células foliculares. Es frecuente encontrar en el coloide espacios irregulares claros que contienen cristales birrefringentes de oxalato de calcio (weddelitta) (figura 4 D). Estos cristales pueden encontrarse hasta en el 73,1% de las tiroideas normales, no se observan en menores de 10 años y son más frecuentes en las personas mayores de 70 años (21). La presencia de estos cristales posiblemente se asocie con un bajo estado funcional de los folículos tiroideos (21).



Figuras 3. A) folículos tiroideos con coloide que pueden teñirse tanto acidófilos como basófilos, B) el coloide es positivo a la tinción de PAS, C) al azul alcian, D) en glándulas activas se pueden observar vacuolas de reabsorción entre el coloide y la región apical de las células foliculares, E) tinción de Masson, donde se observan láminas delgadas de colágeno (color azul) entre los folículos.

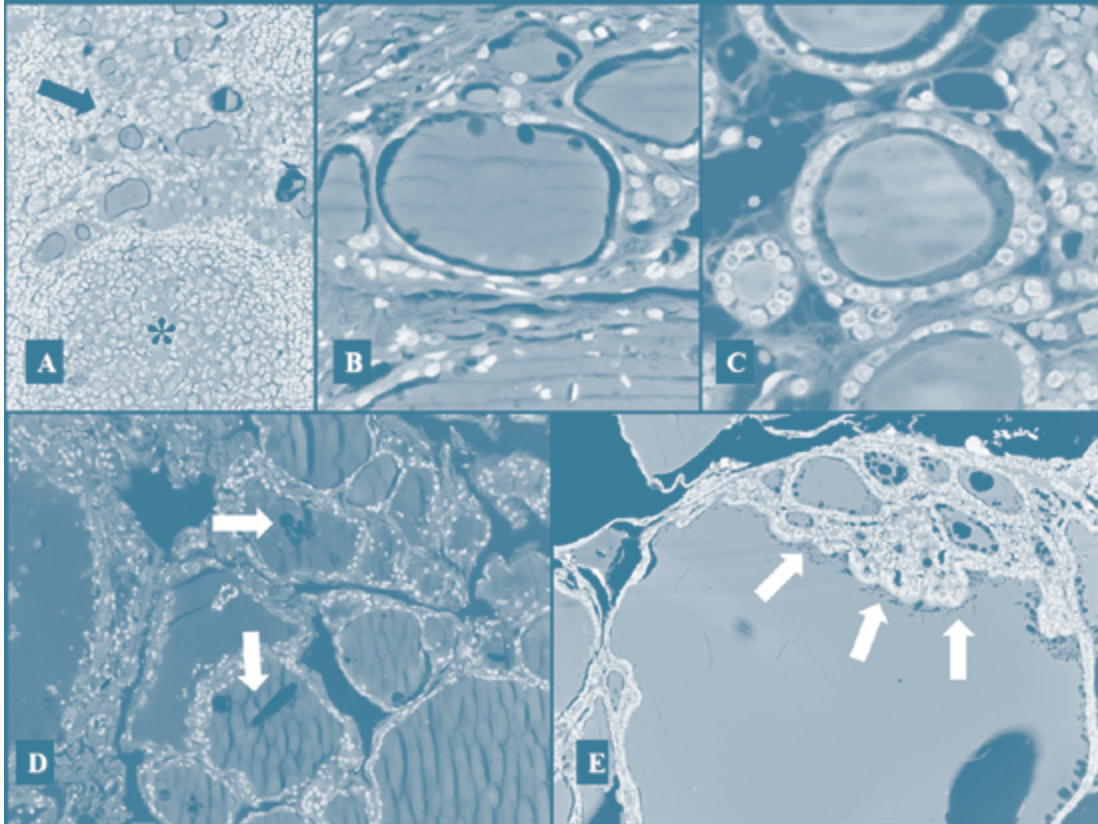
Fuente: elaboración propia.

Ocasionalmente en glándulas tiroides normales, pero más frecuentemente en las hiperplásicas, se pueden observar agregados de células foliculares de aspecto papilar que sobresalen hacia la cavidad folicular, llamados “cojinetes de Sanderson-Damberg” (figura 4 E). Estos agregados se ven en un polo del folículo y representan células foliculares hiperreactivas (22). Estas estructuras son benignas, pero hay que estar familiarizado con ellas, pues por sus características papilares se pueden confundir con el carcinoma papilar de la tiroides (22).

Por inmunohistoquímica, las células foliculares expresan tiroglobulina y el receptor para tirotrópina, que son probablemente los marcadores más específicos del epitelio folicular tiroideo (figuras 5 A, B y C). Además, hay expresión

nuclear de TTF-1 (factor de transcripción tiroideo 1 y PAX 8, y citoplásmica de diversas citoqueratinas como CK 7, CK18, CK19, CAM 5.2 y 34βE11. El antígeno epitelial de membrana (EMA), diversas claudinas, el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), la vimentina y los receptores de estrógenos β , igualmente suelen ser positivos (1).

Las células C (células parafoliculares) representan el 0,1% del volumen glandular y se ubican en la periferia del epitelio folicular, por lo general dentro de la membrana basal del folículo, pero sin estar expuestas a la luz folicular (figura 5 D). Se prefiere el término de células C ya que estas no siempre están relacionadas con folículos en localización parafolicular, ya que pueden encontrarse también en el intersticio tiroideo



Figuras 4. A) Células de Hürthle u oncocitos (flecha) en un caso de tiroiditis de Hashimoto, B) epitelio folicular plano simple, C) epitelio folicular cúbico/cilíndrico simple, D) cristales de oxalato de calcio (weddelitta) flechas, E) "cojinetes de Sanderson-Damberg" (flechas)

Nota explicativa: figura A) nótese la presencia de un folículo linfoide (*).

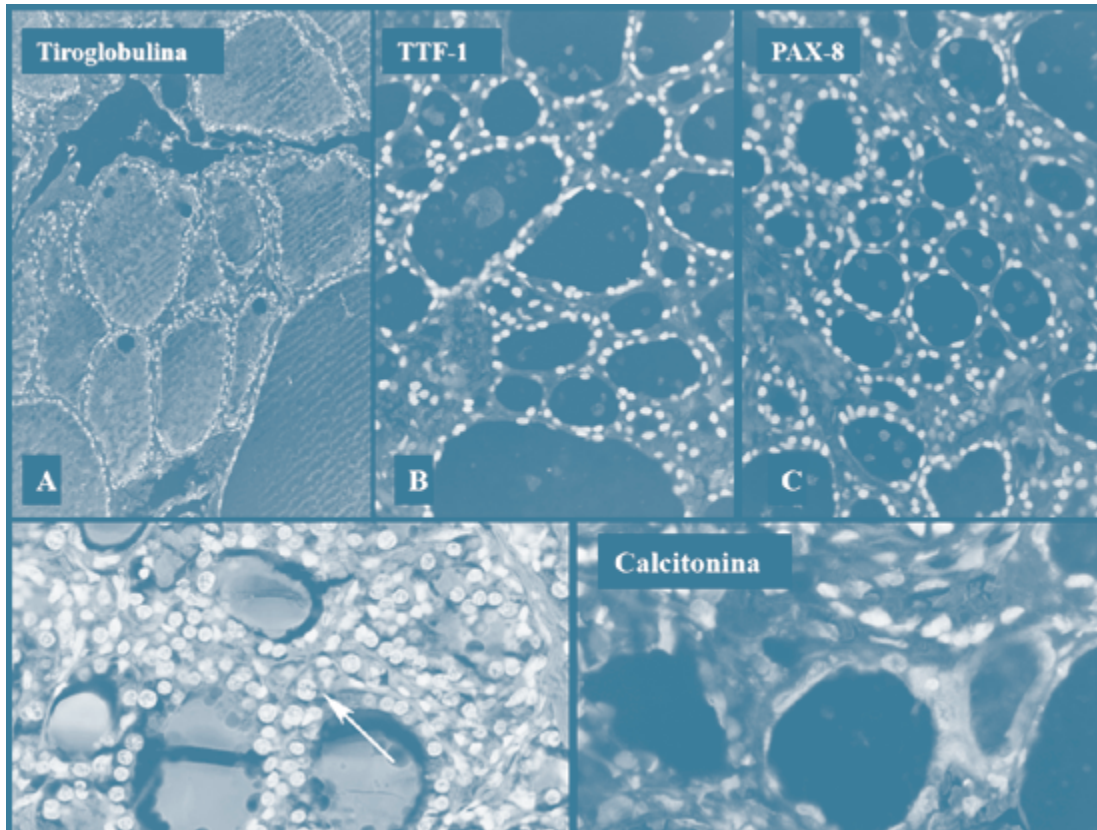
Fuente: elaboración propia.

(23). Las células C no son fáciles de identificar en cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), aunque suelen ser metacromáticas con azul de toluidina.

Los núcleos de estas células son algo más grandes y pálidos que los de las foliculares y el citoplasma es eosinófilo pálido. Por microscopía electrónica se identifican numerosos gránulos neurosecretores de diferente densidad, los gránulos tipo I miden 280 nm, son moderadamente densos en electrones y están presentes en la mayoría de las células C, y los gránulos tipo II miden 130 nm, son más electrodenso y escasos. Las células C producen calcitonina, hormona de 32 aminoácidos purificada en 1962 por Douglas Harold Copp y Barbara J. Cheney en la Universidad de Columbia Británica en Canadá

(24), su función principal es la regulación del calcio sérico y su secreción está regulada por la concentración de calcio en la sangre. Las células C también producen bombesina, somatostatina, melatonina y serotonina, cuya función no está bien determinada (25).

Por la técnica de hematoxilina y eosina no es fácil reconocer las células C, por lo que el procedimiento más confiable para identificarlas es por medio de inmunohistoquímica con anti-calcitonina (figura 5 E). Además, estas células pueden expresar: el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP: *Calcitonin Gene-Related Peptide*), la sustancia P, serotonina, enolasa neuronal específica (NSE; *neuron specific enolase*), cromogranina A, sinaptofisina, antígeno carcinoembrionario (CEA; *Carcinoembryonic*



Figuras 5. Las células foliculares (tirocitos) pueden expresar **A)** tiroglobulina, **B)** TTF-1, **C)** PAX8, **D)** células C (parafoliculares / flecha) (*histology-guide* / dominio público)

Nota explicativa: figura D) las células C expresan calcitonina.

Fuente: elaboración propia.

Antigen), somatostatina y son negativas a la tiroglobulina, TTF-1 y PAX8 (1).

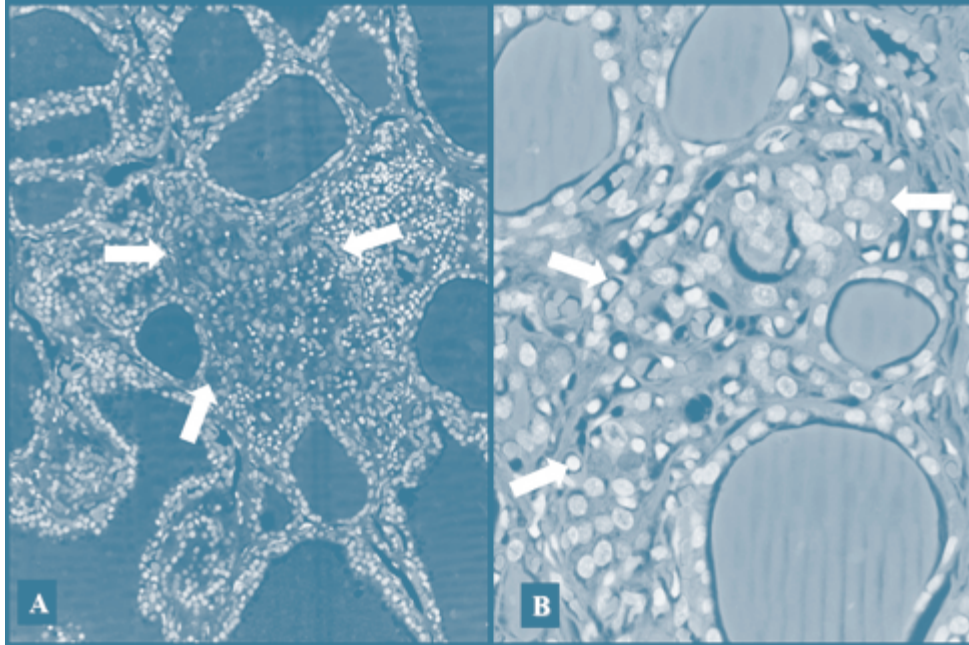
Los cuerpos sólidos son otro componente celular tiroideo presentes hasta en el 60% de las glándulas. Estos son conglomerados celulares originados del cuerpo ultimobranquial (CUB) y están constituidos de células poligonales a alargadas, con núcleos centrales ovalados y moderado citoplasma, que en ocasiones puede ser muy eosinófilo intenso, lo que le da características escamoides (1) (figura 6). Por inmunohistoquímica expresan p63, p40, GATA3, Galectina-3, CK19 y Bcl-2, y son negativos a la tiroglobulina, TTF-1 y calcitonina (26, 27).

Los cuerpos sólidos fueron descritos por la patóloga bielorrusa Sophia Getzowa en 1907 (cuerpos de Getzowa) (28) y es posible que sean

células pluripotenciales que contribuyen tanto a la histogénesis de las células C (parafoliculares) como a la de las células foliculares, así como a algunos tumores tiroideos como el carcinoma mucoepidermoide primario tiroideo y el carcinoma que muestra diferenciación similar al timo, conocido con el acrónimo de Castle (*carcinoma showing thymus-like differentiation*) (29, 30). Es importante reconocer los cuerpos sólidos, pues pueden confundirse con hiperplasia de células C, carcinoma medular de tiroides y con el carcinoma epidermoide (escamoso), primario o metastásico.

Principios básicos de la producción de hormona tiroidea

Las células foliculares producen dos hormonas, tiroxina (T4 / con cuatro átomos de yodo) y triyodotironina (T3 / tres átomos de



Figuras 6. A y B) Muestra de cuerpos sólidos (cuerpos de Getzowa)

Nota explicativa: son conglomerados celulares (flechas) constituidos de células poligonales a alargadas, con núcleos centrales ovalados y citoplasma eosinófilo que les da características escamoides.

Fuente: elaboración propia.

yodo), que son imprescindibles para la regulación del metabolismo, la síntesis proteica de todas las células, el consumo de oxígeno y especialmente importantes en el crecimiento y el desarrollo corporal (31).

La secreción de estas hormonas está regulada por la tirotrópina u hormona estimulante de la tiroides (TSH: *Thyroid-Stimulating Hormone*), que es una hormona glucoprotéica producida por la adenohipófisis, compuesta por dos subunidades (alfa y beta), con peso molecular de 28.000 Da y, a su vez, esta hormona está controlada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH; *Thyrotropin-Releasing Hormone*), que es producida por neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo.

La T3 es la forma activa de la hormona tiroidea y representa solo el 20% de la hormona liberada; la mayor parte de T3 proviene de la conversión periférica de T4 a T3. La T4 constituye más del 80% de la hormona secretada y cuando se libera en la circulación forma T3 a través del proceso de desyodación (31).

Como se vio en párrafos anteriores, la tiroglobulina es producida por las células foliculares tiroideas y su componente proteínico es sintetizado en el retículo endoplásmico rugoso y transportado por el Golgi, donde es glucosilada, empaquetada en vesículas y transportada a la luz folicular por medio de exocitosis. El yodo, ingerido en la alimentación, es transportado como yoduro y mediante cotransportadores unidireccionales de sodio/yoduros dependientes de ATP pasa de la membrana celular es incorporado al citoplasma de las células foliculares y convertido en yodo por la acción de la peroxidasa tiroidea (31), el yodo se une a la tirosina y forma monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT) cuando se unen uno o dos átomos de yodo respectivamente. Al unirse una molécula de MIT y dos de DIT forman triyodotironina (T3) y por la unión de dos moléculas de DIT se forma tiroxina (T4). Estas moléculas de yodo son trasladadas hasta la luz del folículo mediante los transportadores pendrina y anoctamina-1 de la membrana apical y almacenadas en el coloide junto con la tiroglobulina en el coloide

folicular. Cuando se requiere tiroxina, esta se libera a partir del coloide almacenado, la célula folicular emite pseudópodos citoplásmicos en su superficie luminal que engloban pequeñas gotas de coloide que son incorporadas al citoplasma en forma de endosomas y una vez en el citoplasma, estos endosomas se fusionan con lisosomas y se produce proteólisis de la tiroglobulina que se rompe en unidades menores, T3 y T4. Los productos degradados se difunden a través de la membrana celular basal hacia los capilares perifoliculares, donde se unen a proteínas transportadoras (proteína fijadora de tiroxina: TGB; *Thyroxine-binding globulin, transtiretina; transports thyroxine and retinol* o albúmina sérica) para ser llevadas por toda la circulación hacia los órganos blancos. La tiroglobulina se recicla de regreso a la luz folicular, donde puede continuar sirviendo como sustrato para la síntesis de la hormona tiroidea.

La secreción de hormona tiroidea por las células foliculares está principalmente regulada por TSH, que a su vez está controlada por la TRH, sin embargo, hay algunos mediadores endocrinos adicionales como estrógenos y corticosteroides que están involucrados en la regulación de la biosíntesis de T3 y T4. También, la función tiroidea está bajo la influencia de péptidos intratiroideos, pues hay evidencia de que por mecanismos paracrinos las células C liberan péptidos que actúan localmente sobre las células foliculares vecinas (25).

Conclusión

El conocimiento preciso de la morfología de la tiroidea es importante para la adecuada interpretación de la patología de la glándula tiroidea. Las lesiones infamatorias, autoinmunes y neoplásicas de esta glándula son problemas que se encuentran en la práctica médica diaria. El conocer la estructura normal ayuda a elaborar un mejor diagnóstico y a dirigir el tratamiento y la atención de los pacientes con enfermedades tiroideas.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los

sectores público, comercial o sin ánimo de lucro. Los autores declaran haber seguido una conducta idónea y respetuosa en la elaboración del manuscrito.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Carcangui ML. Thyroid. En Mills SE, editor. *Histology for pathologist*. 5ta edición. Filadelfia (Estados Unidos): Wolter Kluwer; 2020. p. 175-1200.
- [2] Weissel M. Highlights in thyroidology: a historical vignette. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126:311-9. <https://doi.org/10.1007/s00508-014-0515-7>
- [3] Laios K, Lagiou E, Konofaou V, Piagkou M, Karamanou M. From thyroid cartilage to thyroid gland. *Folia Morphol*. 2019;78:171-3. <https://doi.org/10.5603/FM.a2018.0059>
- [4] Lydiatt D, Bucher GS. Historical Vignettes of the Thyroid Gland. *Clin Anat*. 2011;24:1-9. <https://doi.org/10.1002/ca.21073>
- [5] Bondeson L, Bondeson AG. Michelangelo's divine goitre. *J R Soc Med*. 2003;96:609-11. <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.12.609>
- [6] Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. *Hormones* 2004;3:268-71. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.11137>
- [7] Wagner-Jauregg J. Kropfprophylaxe durch Vollsalz. *Wien klin Wochenschr*. 1925;38/48:1377-80.
- [8] Burns CM. The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.001>
- [9] The Nobel Prize. Nomination Archive. Charles R Harington. Disponible en: https://www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=3895

- [10] Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, Lappas D, Natsis K. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:375–82. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0461>
- [11] Stewart WB, Rizzolo LR. Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. En: Daniel Oertli, Robert Udelsman, editores. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.* Berlin: Springer-Verlag; 2012. pp 15–23. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-23459-0>
- [12] Patrizi G, Di Rocco G, Giannotti D, Bernieri MG, Sperandeo F, Orkabi R, *et al.* The Pyramidal Lobe of the Thyroid. *Health.* 2014;6:2535–40. <https://doi.org/10.4236/health.2014.618292>
- [13] Kratzsch J. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:57–75. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.08.006>
- [14] Johansson E, Andersson L, Örnros J, Carlsson T, Ingesson-Carlsson C, Liang S, *et al.* Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans. *Development.* 2015;142:3519–28. <https://doi.org/10.1242/dev.126581>
- [15] Matias-Guiu X, De Lellis R. Medullary thyroid carcinoma: a 25-year perspective. *Endocr Pathol.* 2014;25:21–9. <https://doi.org/10.1007/s12022-013-9287-2>
- [16] Erráez-Jaramillo PJ, Ortiz-Hidalgo C. Anatomía microscópica de las glándulas paratiroides normal. Principios generales para residentes de endocrinología y patología, con una breve nota histórica. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2020;7:43–53. <https://doi.org/10.24875/RME.19001955>
- [17] Yu NY, Gamez ME. Black Thyroid. *Int J Surg Pathol.* 2019;27:401–2. <https://doi.org/10.1177/1066896918800773>
- [18] Senba M. Staining properties of melanin and lipofuscin pigments. *Am J Clin Pathol.* 1986;86:556–67. <https://doi.org/10.1093/ajcp/86.4.556>
- [19] Quijano-Blanco Y, Luque-Bernal RM. Irrigación de la glándula tiroides en una muestra de población colombiana. *Int J Morphol.* 2015;33:1032–7. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022015000300036>
- [20] Asa SL, Mete O. Oncocytic Change in Thyroid Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:678119. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.678119>
- [21] Katoh R, Suzuki K, Hemmi A, Kawaoi A. Nature and significance of calcium oxalate crystals in normal human thyroid gland. A clinicopathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;422:301–6. <https://doi.org/10.1007/BF01608339>
- [22] Pandiar D, Smitha T. Sanderson's polster. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;22:9–10. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_45_18
- [23] Wolfe HJ, Voelkel EF, Tashjian AH. Distribution of calcitonin-containing cells in the normal adult human thyroid gland: a correlation of morphology with peptide content. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:688–94. <https://doi.org/10.1210/jcem-38-4-688>
- [24] Copp DH. Remembrance: calcitonin: discovery and early development. *Endocrinology.* 1992;131:1007–8. <https://doi.org/10.1210/endo.131.3.1505446>
- [25] Fernández-Santos JM, Morillo-Bernal J, García-Marín R, Utrilla JC, Martín-Lacave I. Paracrine Regulation of Thyroid-Hormone Synthesis by C Cells. 2012;51–84. <https://doi.org/10.5772/46178>
- [26] Williams ED, Toyn CE, Harach HR. The ultimobranchial body and congenital thyroid abnormalities in man. *J Pathol.* 1989;159:135–41. <https://doi.org/10.1002/path.1711590208>
- [27] Ríos-Moreno MJ, Galera-Ruiz H, De Miguel M, Carmona-López MI, Illanes M,

- Galera-Davidson H. Immunohistochemical Profile of Solid Cell Nest of Thyroid Gland. *Endocr Pathol.* 2011;22:35-9. <https://doi.org/10.1007/s12022-010-9145-4>
- [28] Getzowa S. Über die Glandula parathyreodeaa, intrathyreoideale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. *Virchows Archiv.* 1907;188:181. <https://doi.org/10.1007/BF01945893>
- [29] Reis-Filho J, Preto A, Soares P, Ricardo S, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. P63 expression in solid cell nests of the thyroid: further evidence for a stem cell origin. *Mod Pathol.* 2003;16:43-8. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000047306.72278.39>
- [30] Reimann JD, Dorfman DM, Nosé V. Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid (CASTLE): a comparative study: evidence of thymic differentiation and solid cell nest origin. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:994-1001. <https://doi.org/10.1097/00000478-200608000-00010>
- [31] García C. Fisiología tiroidea. *Med Int Méx.* 2016;32:569-75. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586125>

Revisión

Las mil y una noches de la melatonina

Harold Felipe Saavedra-López  ¹, María Juliana García-Pérez ²,
Juan Manuel Arteaga-Díaz ¹

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia,
Bogotá, Colombia

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

Cómo citar: Saavedra-López HF, García-Pérez MJ, Arteaga-Díaz JM. Las mil y una noches de la melatonina. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e725. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.725>

Recibido: 28/Sept/2021

Aceptado: 22/Dic/2021

Publicado: 26/Dic/2021

Resumen

Contexto: la melatonina fue aislada por primera vez, en 1958, por el dermatólogo Aaron Lerner a partir de una glándula pineal bovina. Para 1970 se descubrió su rol en la regulación del ritmo circadiano y los estados de sueño-vigilia, papel en el cual se han enfocado la mayoría de los estudios clínicos. Su síntesis ocurre a partir del triptófano, a través de procesos de hidroxilación y acetilación, para posteriormente convertirse en melatonina. Desde su descubrimiento, se han planteado múltiples beneficios biológicos, todos ellos basados en sus efectos como reguladora del estrés oxidativo. Es por ello que los estudios clínicos demuestran que la suplementación de esta hormona, aparte de regular el ritmo circadiano, tiene potenciales efectos en el manejo de enfermedades crónicas no transmisibles.


Objetivo: aportar nueva evidencia acerca de los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de la melatonina y controvertir su posible uso terapéutico.

Metodología: revisión bibliográfica en la base de datos PubMed y Scopus utilizando los términos MeSH: "melatonin", "circadian clocks", "circadian rhythm", "cancer", "oxidative stress".

Resultados: existe gran evidencia bibliográfica acerca de la historia de la melatonina y sus posibles efectos metabólicos, los cuales van muy de la mano de su rol como reguladora del ritmo circadiano, por medio de los estados sueño-vigilia y luz-oscuridad.

Conclusiones: la melatonina puede servir como coadyuvante en el manejo de enfermedades crónicas no transmisibles como cáncer, obesidad, hígado graso, mucositis y en manejo de pacientes críticamente enfermos.

Palabras clave: melatonina, estrés oxidativo, cáncer, ritmo circadiano, reloj biológico, enfermedades crónicas.

 **Correspondencia:** Harold Felipe Saavedra López, calle 44 #59-75, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: hsaavedra@unal.edu.co

One thousand and one nights of melatonin

Abstract

Background: Melatonin was first introduced in 1958 by dermatologist Aaron Lerner from a bovine pineal gland. Around 1970 was discovered its role in the regulation of the circadian rhythm and sleep-wake states, a role on which most clinical studies have focused. Its synthesis occurs from tryptophan through hydroxylation and acetylation processes, later converted into melatonin. Since its discovery, multiple effects have been raised, all based on its effects as a regulator of oxidative stress; that is why clinical studies show that the supplementation of this hormone, in addition to regulating the circadian rhythm, has possible effects in the management of chronic non-communicable diseases.

Objective: To report new evidence about the physiological and biochemical mechanisms of melatonin and discuss its possible therapeutic use.

Methodology: Literature review in the PubMed and Scopus database using the MeSH terms: "melatonin"; "circadian clocks"; "circadian rhythm"; "Cancer"; "oxidative stress".

Results: There is great bibliographic evidence about the history of melatonin and its possible metabolic effects, which goes in line with its role as a regulator of the circadian rhythm, through the sleep-wake and light-dark states.

Conclusions: Melatonin can serve as an adjuvant in the management of chronic diseases such as cancer, obesity, fatty liver disease, mucositis and in the management of critically ill patients.

Keywords: melatonin, oxidative stress, cancer, circadian rhythm, biological clock, chronic diseases.

Destacados

- La melatonina es una hormona producida en la glándula pineal con funciones claras sobre el mantenimiento de ritmo circadiano.
- El efecto antioxidante de la melatonina se da a través de un potente "barrido" de los radicales libres, principalmente hidroxilos.
- Se ha demostrado el efecto de la melatonina en enfermedades como obesidad, hígado graso, mucositis y manejo de pacientes críticamente enfermos.

Introducción

La melatonina, también conocida como la "hormona de la oscuridad", fue aislada y caracterizada por primera vez en 1958 por el dermatólogo Aaron Lerner a partir de una glándula pineal bovina (1). Los primeros indicios de su existencia se presentaron en 1917, cuando se observó que se intensificaban las manchas oscuras de la piel en renacuajos alimentados con un extracto proveniente de la glándula pineal (2), por lo que se creía tenía cierto efecto en la agregación de gránulos de melanina que conferían un cambio de coloración dependiente de la luz solar e incluso se propuso su utilidad en el tratamiento del vitíligo (3).

En la década de 1970 se describió el carácter cíclico de su secreción y su relación con los estados de sueño-vigilia (2), posteriormente, se reportaron sus efectos antioxidantes en 1993. Por ello, se postuló como posible tratamiento para múltiples patologías, entre ellas el insomnio, la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas: el cáncer, las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares (2-3).

Han pasado más de 60 años desde el descubrimiento de esta hormona y aun así existen muchas controversias alrededor de su uso en la práctica clínica, desde sus indicaciones hasta las múltiples presentaciones que se encuentran disponibles en el mercado, por lo que se realizará una revisión de la literatura acerca de esta hormona imprescindible en la regulación del ciclo circadiano.

Características bioquímicas

La glándula pineal es la principal responsable de la síntesis y secreción de la melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina (1), su estructura química es bien conocida y su peso molecular es de 278 kDa. Este neurotransmisor hace parte del grupo de las indolaminas, sustancias con características lipofílicas e hidrofílicas que tienen la capacidad de atravesar las barreras corporales fácilmente, incluyendo la barrera hematoencefálica, y que permiten su acción sobre receptores de membrana, citoplasmáticos y nucleares (4, 5).

La melatonina es sintetizada a partir del triptófano, un aminoácido esencial obtenido de la dieta que llega a través de la circulación sistémica a la glándula pineal, allí es transformado en serotonina en dos pasos: inicialmente por un proceso de hidroxilación se convierte en 5-hidroxitriptófano, luego se produce 5-hidroxitriptamina (o serotonina) por un proceso de descarboxilación (figura 1) (1, 4) y la serotonina es convertida en

N-acetilserotonina por la acción de la enzima N-acetiltransferasa. Después, el producto de esa reacción es metilado por la enzima hidroxilindol-O-metiltransferasa, convirtiéndose finalmente en melatonina (figura 2) (4). Otros factores que influyen en la síntesis de melatonina son los folatos y la vitamina B6, los cuales funcionan como coenzimas en la descarboxilación del triptófano en los niños prepúberes, pero no en adultos (5).

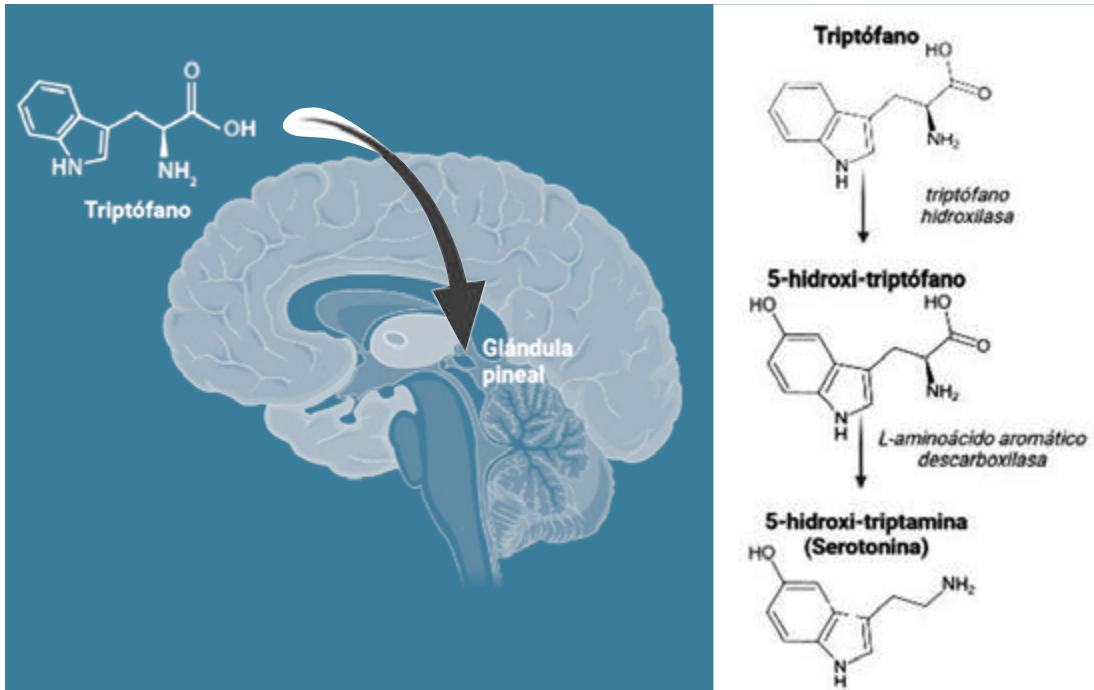


Figura 1. Síntesis de la serotonina (5-hidroxitriptamina) a partir del triptófano (proveniente de la circulación sistémica) en la glándula pineal

Fuente: elaboración propia.



Figura 2. Formación de la melatonina a partir de la serotonina

Fuente: elaboración propia.

Los pinealocitos en la glándula pineal son los responsables de la síntesis de la melatonina y el control de esta síntesis ocurre gracias a las proyecciones nerviosas del núcleo paraventricular hipotalámico (previamente estimulado por el núcleo supraquiasmático y este a su vez por el tracto retinohipotalámico) y a las neuronas preganglionares simpáticas de los primeros

segmentos torácicos de la médula espinal, a este nivel se encuentra la neurona preganglionar, la cual hace sinapsis a nivel del ganglio cervical superior. Seguido a esto, las proyecciones de las neuronas simpáticas posganglionares de los ganglios cervicales superiores forman el nervio pineal que estimulará la síntesis de melatonina a partir de liberación de norepinefrina (figura 3) (6).

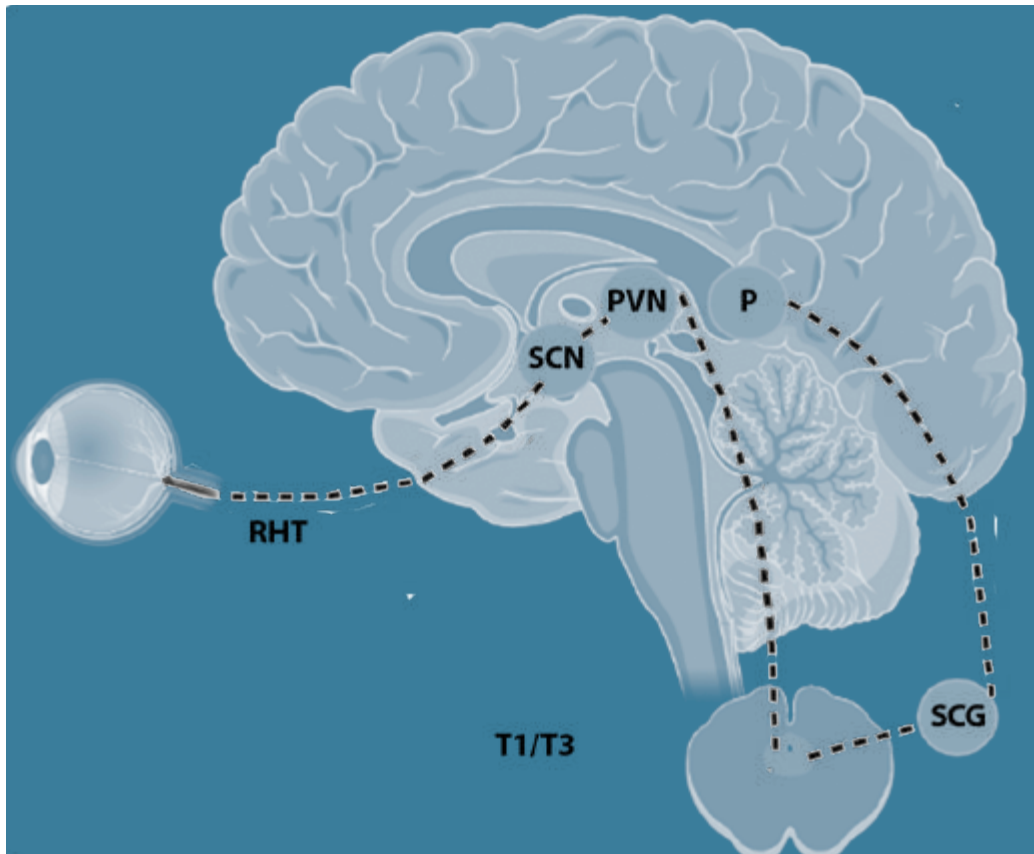


Figura 3. Control de la síntesis de melatonina

Nota aclaratoria: RHT (tracto retinohipotalámico), SCN (núcleo supraquiasmático), PVN (núcleo paraventricular), P (glándula pineal), SCG (ganglio cervical superior)

Fuente: elaboración propia.

Las concentraciones en sangre de melatonina derivadas de la glándula pineal son mayores que las provenientes de órganos extrapineales como la retina, la glándula harderiana (complementaria del lagrimal), la médula ósea, la piel, el tracto gastrointestinal, el cerebelo y el sistema inmunitario (4). Al ser liberada, la melatonina se distribuye en todos los fluidos corporales, presentando una vida media en sangre de entre 0,5 y 5 minutos aproximadamente (3); esta es metabolizada rápidamente por el hígado a través del citocromo P-450, aproximadamente el 90% de la melatonina plasmática (1), dando lugar a su principal metabolito: la 6-sulfatoximelatonina, el cual es detectable en sangre y orina (3). Esta hormona también es metabolizada en el cerebro, donde es oxidada a N1-acetil-N2-formil-5-metoxitriptamina, la cual es posteriormente desmetilada a N1-acetil-5-metoxiquinuramina. La excreción de estos metabolitos se da principalmente por vía renal (3, 7).

Es importante tener en cuenta que las concentraciones séricas de melatonina no son constantes. El principal estímulo para su producción es la oscuridad, por lo que la elevación de sus niveles comienza entre las 20 y las 22 horas, alcanzado su máximo pico entre la medianoche y las 2 y 3 horas de la madrugada (entre 100 y 200 pg/mL en un adulto sano), y luego disminuye ante el estímulo lumínico, siendo mínima en el transcurso del día (alrededor de 10-30 pg/mL). Es llamativo que el pico máximo de melatonina corresponde con el valor mínimo de la temperatura corporal durante el día (4). La síntesis de la melatonina en mamíferos es regulada por el núcleo hipotalámico supraquiasmático (NSQ), por esta razón se relaciona directamente con los ciclos de luz-oscuridad (día-noche) (8).

Del tracto retino-hipotalámico a la maquinaria del ritmo circadiano

La relación entre las concentraciones de melatonina y la maquinaria genética del ritmo circadiano es estrecha. Las células ganglionares de la retina (CGR), en el origen del tracto retino-hipotalámico (TRH), contienen el fotopigmento melanopsina, el cual es sensible a la luz de longitud de onda corta (azul) (9). Las CGR reciben

también estímulos de los conos y los bastones, sin embargo, en ausencia de la función de estos el estímulo es suficientemente potente, como se ha demostrado en humanos y ratones ciegos con función intacta de la capa retiniana interna (10, 11). La supresión de la melatonina es más sensible a la longitud de onda corta, por lo que la melanopsina juega un papel protagónico en la fotorrecepción circadiana (12). La proyección del TRH ocurre en otros núcleos hipotalámicos diferentes al supraquiasmático, los cuales no están involucrados en la fotorrecepción y estimulan el sueño, el reflejo pupilar y la modulación de los ritmos circadianos (13, 14).

La luz es considerada como el más poderoso "Zeitgeber" (temporizador) del NSQ, dado que restablece el reloj circadiano endógeno para que este, a su vez, coordine todos los procesos metabólicos periféricos y de comportamiento, y así coincidir exactamente con el día de 24 horas (más o menos dos horas) (15). El efecto que tiene la luz sobre la melatonina va a depender del momento del día biológico en el que el individuo esté expuesto, así como de la longitud de onda (como se mencionó anteriormente) y de la intensidad del estímulo lumínico. Dado que la síntesis de melatonina ocurre entre las 20 y las 22 horas, y su pico máximo entre la media noche y las 3 de la madrugada, una exposición a luz artificial de longitud de onda corta, tarde en la noche o temprano en la mañana puede atrasar o adelantar el pico de secreción de melatonina, conduciendo a una disrupción del ritmo circadiano (16).

El ritmo circadiano es un ritmo biológico con una duración aproximada de 25 horas y la temperatura, la alimentación, el sueño y la actividad física dependen de la sincronización del reloj biológico. El sincronizador maestro es el ciclo de luz-oscuridad, los sincronizadores secundarios son la actividad física, el sueño y la vigilia, la alimentación y las actividades de la vida diaria que se realizan durante el estímulo lumínico como las relaciones sociales (17). El marcapaso central es el núcleo supraquiasmático y es el que coordina a todos los demás relojes periféricos, el ritmo del reloj central va a depender de la transcripción adecuada de los genes CLOCK, BMAL1, PER 1-3 y CRY 1-2. Los genes CLOCK y BMAL1 forman un heterodímero que se une a

promotor de los genes PER y CRY promoviendo su transcripción. Las proteínas PER y CRY también forman heterodímeros y posteriormente trímeros con la quinasa CK1, lo que les permite entrar al

núcleo e inhibir la transcripción CLOCK:BMAL1, inhibiendo a su vez la transcripción de PER y CRY, formando el bucle negativo de retroalimentación transcripcional/traducciona (figura 4).

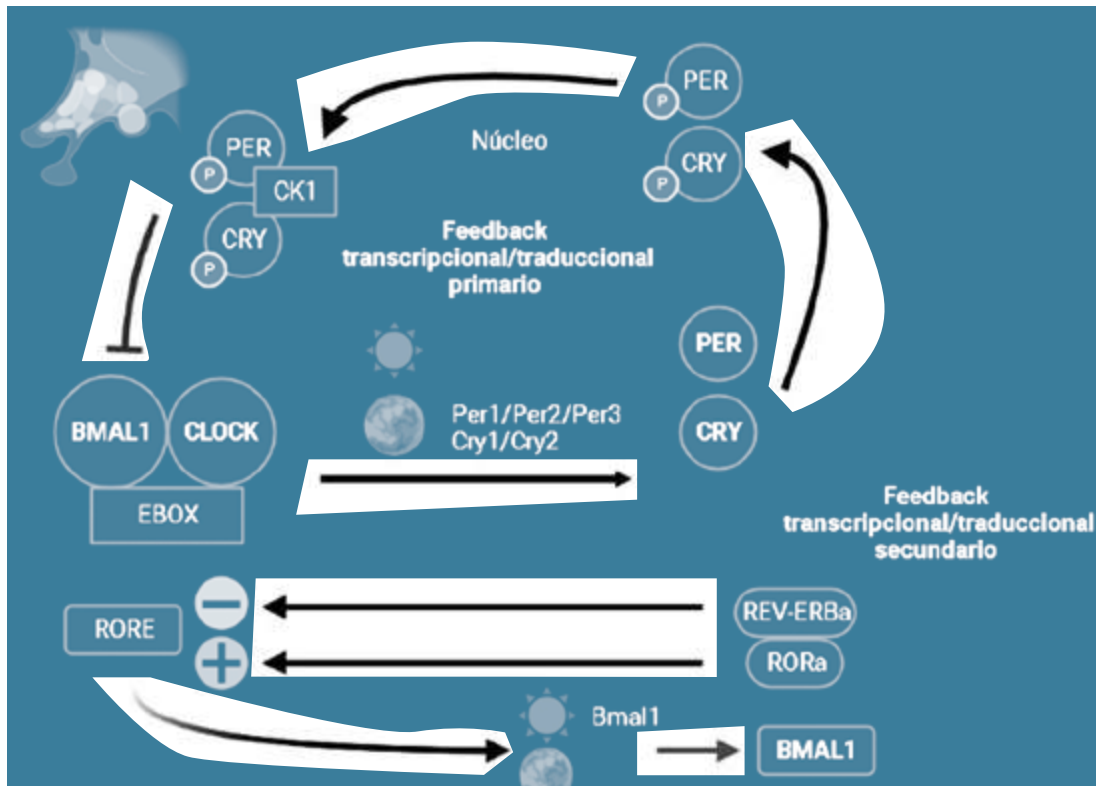


Figura 4. Maquinaria genética del ritmo circadiano y sus bucles de retroalimentación positiva y negativa

Nota aclaratoria: en la parte superior izquierda se ilustra el hipotálamo, el proceso de transcripción y traducción ocurre en el núcleo supraquiasmático. El sol indica el día biológico y la luna la noche biológica.

Fuente: elaboración propia.

Los niveles del complejo proteico CRY-PER-CK1 se incrementan durante el día, alcanzando su nivel máximo al anochecer y disminuyen al nivel más bajo al amanecer siguiente. La estabilidad de la síntesis y la degradación de CRY-PER-CK1 es un proceso clave para establecer el ritmo circadiano (18-21). Una vía alterna de retroalimentación transcripcional/traducciona ocurre a través de los receptores nucleares RORα (receptor alfa huérfano relacionado con RAR) y REV-ERBα, mediante la unión a elementos ROR (elementos de respuesta del receptor huérfano relacionados con

el ácido retinoico/ROR) en el promotor BMAL1. La temporalidad en la que se transcriben estos genes difiere: ROR alcanza su punto máximo al amanecer y REV-ERB al anochecer. Esto asegura que los niveles de BMAL1 alcancen su punto máximo al amanecer. De esta manera, los niveles de BMAL1 tienen un ciclo contrario a los de CRY y PER (22).

Así, la melatonina regula el ciclo circadiano a través de sus funciones mediadas por un receptor. La caracterización de estos receptores se realizó a finales de 1980 y principios de 1990 y actualmente

se describen dos: MT-1 y MT-2, ambos son receptores transmembrana acoplados a proteína G y están codificados por los genes MTNR1A y MTNR1B (23). Estos están presentes en el NSQ: hipotálamo mediobasal, tálamo, hipocampo, retina, tejido adiposo, páncreas, hueso, adrenales, entre otros (24-26). A través del receptor MT-1 en el NSQ, la melatonina modula la amplitud y la expresión de los genes involucrados en la regulación del ritmo circadiano, es así como la ausencia de melatonina o la resistencia de sus receptores puede resultar en la no ritmicidad de la transcripción/traducción de dichos genes (27). El receptor MT-2 media el efecto cronobiótico de la melatonina, el cual parte de la base de la precisa repetición de picos de melatonina durante los ciclos circadianos y la convierte en la perfecta sincronizadora de los ritmos internos. Es por ello que se utiliza en la clínica para ajustar el ritmo circadiano en trastornos del inicio de sueño o el "jet-lag" y este efecto depende de la acción de la melatonina en el NSQ y en otros tejidos como adiposo, músculo, células beta pancreáticas, órganos reproductivos, hígado, entre otros (28, 29).

Por otra parte, la melatonina también se relaciona con los ritmos infradianos, como lo son los cambios estacionales y los comportamientos reproductivos en los mamíferos. De la misma forma interviene en la maduración sexual de los seres humanos, esto se relaciona con los cambios en los niveles de melatonina que transcurren a lo largo de la vida. Se han descrito alteraciones tales como que una disfunción de la glándula pineal puede adelantar los cambios de la pubertad y una hiperproducción de melatonina puede retrasarlos (1-3).

Más allá del ciclo circadiano

La melatonina presenta diferentes mecanismos de acción debido a su capacidad de difundirse fácilmente a través de los diferentes tejidos (3, 8), actúa a través de la interacción directa con diferentes moléculas intracelulares o con receptores que se encuentran en la membrana celular o en el núcleo (8) y su acción puede ser autocrina, paracrina u hormonal. Por esta razón se considera que es una sustancia ubicua, la cual es producida en todas las células del cuerpo y

tiene un efecto en cada una de ellas; además, se ha descrito que tiene múltiples beneficios sobre la fisiología celular, por lo que se considera un potencial citoprotector, antiinflamatorio y oncostático.

El potente beneficio frente al estrés oxidativo

El efecto antioxidante de la melatonina se da a través de mecanismo de acción no mediado por receptores, realizando un potente "barrido" de los radicales libres, principalmente los radicales hidroxilos (1, 8), esta hormona activa mecanismos de eliminación de estos radicales, estimulando la transcripción y la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa (1, 3, 30). Incluso los metabolitos resultantes de su metabolismo hepático y cerebral, la 6-sulfatoximelatonina, el N1-acetil-N2-formil-5-metoxitriptamina y el N1-acetil-5-metoxiquinuramina, son fuertes captadores de radicales libres (30), además, la melatonina también protege el ADN, los lípidos y las proteínas del daño oxidativo (30, 35).

Todas estas acciones son de suma importancia para las funciones mitocondriales, debido a que en la cadena respiratoria se produce la mayor cantidad de radicales libres (16, 34). La melatonina facilita el transporte de electrones a través de esta cadena y regula la actividad de los complejos I y IV de la cadena respiratoria, lo que protege el ADN mitocondrial de mutaciones (35). Además, se ha observado en el tejido cerebral de ratas que actúa a través del receptor de membrana externa mitocondrial MT-1, evitando la fuga del citocromo c (35), lo que reduce la pérdida neuronal por apoptosis (31-34).

Este efecto antioxidante se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, debido a que el estrés oxidativo es el factor patogénico más importante de las complicaciones macrovasculares y microvasculares de esta enfermedad (30). En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, en el que participaron 60 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria y 30 de ellos recibieron 10 mg/día de melatonina durante

12 semanas, se encontró que la administración de melatonina aumentó significativamente los niveles séricos de glutatión y óxido nítrico, y disminuyó los niveles de diferentes marcadores de estrés oxidativo como el malondialdehído, respecto al placebo. Otro hallazgo importante fue que disminuyó los niveles de glucosa plasmática en ayunas, mejoró la sensibilidad a la insulina, la relación de colesterol total y HDL, y redujo la tensión arterial diastólica de forma significativa (31). En otro estudio, en el que se administraron 5 mg/día de melatonina a 15 pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente por 30 días, se observó un aumento de las concentraciones de superóxido dismutasa y disminución de malondialdehído y ceruloplasmina (32).

Investigadores daneses efectuaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre 11 estudios clínicos depurados a partir de una base de datos de más de 4700 publicaciones, para establecer la utilidad de la melatonina en el control metabólico de los pacientes diabéticos. Unas dosis de la hormona administradas en el momento de acostarse y que oscilaron entre 0,3 y 10 mg por día demostraron una reducción significativa de los niveles de insulina basal en estos pacientes; sin embargo, si bien no se deterioraron variables como HbA1C o glucemia basal, estas no mostraron una mejoría. Los investigadores concluyen que la melatonina es una ayuda efectiva y segura para el manejo del insomnio en pacientes diabéticos, aunque su beneficio metabólico, en este estudio, parece apenas marginal.

La doctora Germaine Escames de la Universidad de Granada (España), quien dirige el Instituto Internacional de Melatonina, ha participado en múltiples publicaciones respecto al potencial uso de la melatonina como citoprotector. En una de ellas, un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (33), se evaluó la capacidad antioxidante de la melatonina en un grupo de atletas de alto rendimiento. En ellos administraron 20 mg/día y se observaron los resultados durante dos semanas de entrenamiento de intervalos de alta intensidad y de fuerza. Al final se evidenció un aumento en la actividad de la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa, y una disminución del daño en el ADN en linfocitos respecto al grupo de control.

Un potencial coadyuvante en el tratamiento del cáncer

De la mano con su efecto antioxidante que evita el daño al material genético de las células, se han descrito múltiples mecanismos por los cuales esta hormona es capaz de suprimir el crecimiento de diferentes tumores, entre ellos, modulación del ciclo celular, capacidad de inducir la apoptosis, disminución de la capacidad de la telomerasa, efectos antiangiogénicos y antiestrogénicos, y modulación de la respuesta inmune (34). Un efecto indirecto de la melatonina consistente en promover el adecuado funcionamiento de los genes implicados en el reloj biológico, el gen PER posee un efecto demostrado en estudios *in vitro* sobre la represión de cMYC, lo que frena el ciclo celular; PER-2 también es clave para la regulación del proceso de ubiquitinación y degradación de la proteína P53 (35). La melatonina además tiene la capacidad de reprogramar el metabolismo glúcido en las células cancerígenas, previniendo el efecto Warburg y, por ende, disminuyendo la formación de más radicales libres de oxígeno (36).

Una de las complicaciones más comunes e incapacitantes derivadas del tratamiento de neoplasias de cabeza y cuello es la mucositis oral, esta inflamación dolorosa se asocia con frecuencia al uso de radioterapia, así como al empleo de ciertos compuestos quimioterapéuticos. En un estudio de fase II, un grupo de investigadores españoles estudió el empleo de gel de melatonina al 3% en 84 pacientes con mucositis oral severa. El estudio, publicado en marzo del 2021, demostró una reducción significativa de la intensidad de la inflamación, así como acortamiento de la duración del padecimiento. En esta dirección y con una patente española del producto, ya se planea iniciar un estudio multicéntrico de fase III para demostrar la seguridad y la eficacia del uso de melatonina en estos pacientes.

Efecto sobre la enfermedad del hígado graso asociado al metabolismo (MAFLD)

La MAFLD es el trastorno hepático crónico más común en el mundo, en general es el resultado de la complicación de enfermedades

como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia; la base fisiopatológica de dichas patologías subyace en la liberación excesiva de radicales libres de oxígeno, donde el hígado funciona como su principal depurador, sin embargo, este efecto puede tener un desenlace deletéreo sobre el hepatocito (37).

Una revisión sistemática reciente (38) de cinco ensayos clínicos y 260 pacientes que tenían diagnóstico de MAFLD y fueron suplementados con melatonina (6–18 mg/día) demostró una mejoría de los marcadores de función hepática estadísticamente significativa. Bahrami *et al.* en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de 45 pacientes (39), demostraron que en el grupo de pacientes con MAFLD y tratados con 6 mg diarios de melatonina hubo mejoría en niveles de presión arterial sistémica, enzimas hepáticas, niveles de leptina, reducción de peso y del grado de afectación del hígado graso.

Efectos sobre la obesidad y el peso corporal

La obesidad corresponde a uno de los problemas de salud pública más importantes en la actualidad, se trata de un proceso inflamatorio crónico secundario a un incremento del tejido adiposo y dada su naturaleza poco vascularizada y expuesto a la hipoxia, propicia un incremento en los niveles de citoquinas proinflamatorias como la leptina, el factor de necrosis tumoral, la proteína C reactiva y la interleucina 1, y la producción y liberación de radicales libre de oxígeno (40). Como se ha descrito anteriormente, la melatonina tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes y reguladores del metabolismo significativos, por lo que se ha estudiado su potencial efecto terapéutico en la obesidad.

Un ensayo clínico aleatorizado (41) incluyó a 30 pacientes con un IMC > 30 kg/m², con una dieta restringida en calorías, sin otras patologías de base (síndrome metabólico, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica, antecedentes de ataque cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, alcoholismo o tabaquismo), donde se administraron 10 mg de melatonina al día por 30

días contra placebo. Se observó una reducción significativa estadísticamente en el peso corporal del grupo que recibió melatonina (7% vs. 4%). Además de una disminución en los niveles séricos de 4-hidroxinonal (un subproducto de la peroxidación lipídica) y un aumento en las concentraciones de adiponectina y omentina (adipocinas que regulan el metabolismo de los adipocitos y mejoran la sensibilidad a la insulina).

En un estudio con mujeres posmenopáusicas con sobrepeso y apetito incrementado (42), a quienes se les administró fluoxetina más melatonina 5 mg/día vs. fluoxetina más placebo, se observó una reducción significativa del índice de masa corporal en el grupo que recibió melatonina, a las 24 semanas de tratamiento.

Efecto en pacientes críticamente enfermos

En un ensayo clínico doble ciego aleatorizado de 203 pacientes adultos (43), en el que se administraron 10 mg/día de melatonina durante siete días vs. placebo en pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se demostró que en el grupo de pacientes tratados con melatonina hubo una mejor calidad del sueño según el cuestionario de sueño de Richards Campbell (RCSQ, por sus siglas en inglés), lo que pudiese sugerir un rol importante en su uso en la rutina diaria de los pacientes críticamente enfermos.

Además de mejorar la calidad del sueño, una revisión sistemática (44) de 14 estudios con 1712 participantes demostró que la suplementación con melatonina en pacientes en UCI redujo en un 39% la incidencia general de delirios. Actualmente, se están llevando a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados que buscan evaluar el papel de la melatonina en pacientes infectados por COVID-19 (45, 46).

Seguridad en la formulación de melatonina

Diferentes estudios en animales y en humanos han demostrado la seguridad en la formulación de melatonina en pacientes adultos, inclusive

con altas dosis (hasta 100 mg/día) sin demostrar algún efecto adverso grave amenazante para la vida (47–50), aunque no se recomienda su uso en mujeres embarazadas ni en procesos de lactancia, por la falta de evidencia disponible (51).

Con respecto a las posibles interacciones farmacológicas, cuando se administra en conjunto con zolpidem puede alterar la función psicomotora y la memoria, y con imipramina pudiese incrementar la sensación de intranquilidad. La melatonina está contraindicada en pacientes que reciben fluvoxamina (52).

La dosis recomendada es de 2 mg, dos horas antes de acostarse y usualmente los tratamientos son de hasta tres meses, sin embargo, las dosis y la duración del tratamiento pueden variar según el estudio que se tenga en cuenta (53). La melatonina es un suplemento dietario, por lo que no está oficialmente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), mientras varios agonistas del receptor de melatonina, como el ramelteón y el tasimelteon sí están aprobados por la FDA para el manejo del insomnio. Para la Academia Americana de Médicos de Familia, la melatonina es considerada como la primera línea de manejo en pacientes con insomnio (54).

En Colombia, el Invima (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) aprobó la comercialización de melatonina de 3 mg y 2 mg, cuya presentación es en forma de tabletas; su venta es bajo la condición de prescripción médica y su indicación es como coadyuvante para la inducción del sueño en insomnios secundarios a déficit de melatonina en pacientes adultos (55).

Conclusión

Nuestra “vieja conocida” reaparece en el escenario ya no solo como la gran reguladora de los ciclos sueño-vigilia, donde ha demostrado con suficiencia su rol fisiológico, así como su utilidad clínica en el manejo de alteraciones del sueño, sino que ahora la melatonina reaparece como un elemento modulador del estrés oxidativo y de la inflamación a nivel sistémico y órgano-específico, demostrando una utilidad potencial en el manejo de condiciones como MAFLD, aterosclerosis,

cáncer y de las complicaciones derivadas de su tratamiento.

El gran interés que suscita esta pequeña pero ubicua molécula se refleja en el inmenso número de publicaciones recientes en torno a sus potenciales usos en la regulación de procesos metabólicos básicos.

La próxima década, seguramente, estará llena de noticias y de avances en torno a las bondades de esta “nueva vieja conocida”.

Financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero ni la elaboración o publicación del presente artículo.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2–3):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
- [2] Illnait-Ferrer J. Melatonina: actualidad de una hormona olvidada Melatonin: the actuality of a forgotten hormone. *Rev Cenic Cienc Biol*. 2012;43(3).
- [3] Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Melatonina y su utilidad en la práctica diaria. *Med Interna Mex*. 2014;30(4).
- [4] Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurol Engl Ed*. 2020;36(9). <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.08.004>
- [5] Ganguly S, Coon SL, Klein DC. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res*. 2002;309(1):127–37. <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0579-y>

- [6] Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):472-9. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
- [7] Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, Agrawal AK, Singh S. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem.* 2019;462(1):133-55. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03617-5>
- [8] Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
- [9] Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, *et al.* Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature.* 2005;433(7027):749-54. <https://doi.org/10.1038/nature03387>
- [10] Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Muñoz M, David-Gray Z, *et al.* Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science.* 1999;284(5413):502-4. <https://doi.org/10.1126/science.284.5413.502>
- [11] Zaidi FH, Hull JT, Peirson SN, Wulff K, Aeschbach D, Gooley JJ, *et al.* Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr Biol.* 2007;17(24):2122-8. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.11.034>
- [12] Panda S, Provencio I, Tu DC, Pires SS, Rollag MD, Castrucci AM, *et al.* Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science.* 2003;301(5632):525-7. <https://doi.org/10.1126/science.1086179>
- [13] Gooley JJ, Lu J, Fischer D, Saper CB. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *J Neurosci.* 2003;23(18):7093-106. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-18-07093.2003>
- [14] Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science.* 2002;295(5557):1065-70. <https://doi.org/10.1126/science.1069609>
- [15] Cajochen C, Jud C, Münch M, Kobiacka S, Wirz-Justice A, Albrecht U. Evening exposure to blue light stimulates the expression of the clock gene PER2 in humans. *Eur J Neurosci.* 2006;23(4):1082-6. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04613.x>
- [16] Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, *et al.* Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997-3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
- [17] Boutin JA, Jockers R. Melatonin controversies, an update. *J Pineal Res.* 2021;70(2):e12702. <https://doi.org/10.1111/jpi.12702>
- [18] Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):466-75. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>
- [19] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:445-62. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- [20] Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *J Biol Rhythms.* 2015;30(2):84-94. <https://doi.org/10.1177/0748730414561638>
- [21] Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FA. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetología.* 2020;63(3):462-72. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6>
- [22] Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R2):R128-38. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx240>

- [23] Drew JE, Williams LM, Hannah LT, Barrett P, Abramovich DR, Morgan PJ. Melatonin receptors in the human fetal kidney: 2-(125I) iodomelatonin binding sites correlated with expression of Mel1a and Mel1b receptor genes. *J Endocrinol.* 1998;156(2):261–8. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1560261>
- [24] Brydon L, Petit L, Delagrangre P, Strosberg AD, Jockers R. Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes. *Endocrinology.* 2001;142(10):4264–71. <https://doi.org/10.1210/endo.142.10.8423>
- [25] Zibolka J, Bazwinsky-Wutschke I, Mühlbauer E, Peschke E. Distribution and density of melatonin receptors in human main pancreatic islet cell types. *J Pineal Res.* 2018;65(1):e12480. <https://doi.org/10.1111/jpi.12480>
- [26] Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-García P, Vergara M, Forcelledo ML, Valladares LE, *et al.* MT1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):450–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021048>
- [27] Dubocovich ML, Yun K, Al-Ghoul WM, Benloucif S, Masana MI. Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase advances of circadian rhythms. *FASEB J.* 1998;12(12):1211–20. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.12.1211>
- [28] Lewy AJ. Clinical applications of melatonin in circadian disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5(4):399. DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.4/alewy>
- [29] Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JML, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int.* 1992;9(5):380–92. <https://doi.org/10.3109/07420529209064550>
- [3] Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Bangash A, Rutkofsky IH. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;1–29. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00585-2>
- [31] Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(1):191–6. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.12.004>
- [32] Kędziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Kozakiewicz M, Pawluk H, Czuczejko J, Kornatowski T, *et al.* Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. *J Pineal Res.* 2009;46(3):333–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00666.x>
- [33] Ortiz-Franco M, Planells E, Quintero B, Acuña-Castroviejo D, Rusanova I, Escames G, *et al.* Effect of melatonin supplementation on antioxidant status and DNA damage in high intensity trained athletes. *Int J Sports Med.* 2017;38(14):1117–25. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119881>
- [34] Cardinali DP, Escames G, Acuña-Castroviejo D, Ortiz F, Fernández-Gil B, Guerra-Librero A, *et al.* Melatonin-induced oncostasis, mechanisms and clinical relevance. *J Integr Oncol.* 2016;S1(006):1–25. <https://doi.org/10.4172/2329-6771.S1-006>
- [35] Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støy J. Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(5):691–701. <https://doi.org/10.1111/cen.14576>
- [36] Malaguarnera R, Ledda C, Filippello A, Frasca F, Francavilla VC, Ramaci T, *et al.* Thyroid Cancer and Circadian Clock

- Disruption. *Cancers*. 2020;12(11):3109. <https://doi.org/10.3390/cancers12113109>
- [37] Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology*. 2014;29(5):325–33. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014>
- [38] Lozano A, Marruecos J, Rubió J, Farré N, Gómez-Millán J, Morera R, *et al.* Randomized placebo-controlled phase II trial of high-dose melatonin mucoadhesive oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy concurrent with systemic treatment. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(9):1801–10. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02586-w>
- [39] Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(4):569–75. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.016>
- [40] Porter-Starr KN, Orenduff M, McDonald SR, Mulder H, Sloane R, Pieper CF, *et al.* Influence of weight reduction and enhanced protein intake on biomarkers of inflammation in older adults with obesity. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2019;38(1):33–49. <https://doi.org/10.1080/21551197.2018.1564200>
- [41] Szewczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, *et al.* Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8494107>
- [42] Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Klupinska G, Pawłowicz M, Blonska A, Chojnacki J. Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(5):665–71.
- [43] Mansoori A, Salimi Z, Hosseini SA, Hormoznejad R, Jafarirad S, Bahrami M, *et al.* The effect of melatonin supplementation on liver indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2020;52:102398. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102398>
- [44] Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S, Alavinejad P, Asadi F, Hekmatdoost A, *et al.* The effect of melatonin on treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind clinical trial. *Complement Ther Med*. 2020;52:102452. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102452>
- [45] Gandolfi JV, Di Bernardo APA, Chanes DAV, Martin DF, Joles VB, Amendola CP, *et al.* The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in ICU patients: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2020;48(12):e1286–93. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004690>
- [46] Khaing K, Nair BR. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020;133:181–90. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.020>
- [47] Rodríguez-Rubio M, Figueira JC, Acuña-Castroviejo D, Borobia AM, Escames G, de la Oliva P. A phase II, single-center, double-blind, randomized placebo-controlled trial to explore the efficacy and safety of intravenous melatonin in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (MelCOVID study): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1–3. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04632-4>
- [48] Ziaei A, Davoodian P, Dadvand H, Safa O, Hassanipour S, Omidi M, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of Melatonin in moderately ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1–3. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04737-w>

- [49] Paul MA, Gray G, Kenny G, Pigeau RA. Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74(12):1263–70.
- [50] Suhner A, Schlagenhaut P, Tschopp A, Hauri-Bionda R, Friedrich-Koch A, Steffen R. Impact of melatonin on driving performance. *J Travel Med.* 1998;5(1):7–13. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.1998.tb00448.x>
- [51] Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):169–75. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0368-5>
- [52] Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45(4):768–74. <https://doi.org/10.1210/jcem-45-4-768>
- [53] Shaw KM, Stern GM, Sandler M. Melatonin and parkinsonism. *The Lancet.* 1973;301(7797):271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)90118-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)90118-9)
- [54] Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release. *Drugs Aging.* 2012;29(11):911–23. <https://doi.org/10.1007/s40266-012-0018-z>
- [55] Invima. Listado de registros sanitarios vigentes de medicamentos con principio activo [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/4033749/RS-MEDICAMENTOS-PAGINAWEB_VIGENTES+MAR+2021.pdf

ISGLT2 APROBADO

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


forxiga
(dapagliflozina)


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

Dapagliflozina desde la **PREVENCIÓN** cardiorenal en DMT2

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

 ▼ **17%** RRR

Muerte CV u
Hospitalización
por Falla Cardíaca²

 ▼ **47%** RRR

Progresión[†]
de la ERC**2

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

** Enfermedad Renal Crónica.

† Resultado específico del sistema renal: eGFR disminuida >47%, ESRD o muerte renal.

Referencia 1. Forxiga 10 MG IPP AB RESOLUCIÓN No. 2021038559 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 reportelo en Colombia a la línea 018000111561, a patientsafetycolombia@astrazeneca.com o ingrese a <http://contactosmedicos.astrazeneca.com/> y seleccione en país Colombia. Detalles de la política de privacidad para eventos adversos en el siguiente link: <http://gato.az/adverseeventspolicycolombia>. Material dirigido al cuerpo médico. Información aplicable a Colombia. Si requiere mayor información favor comunicarse con los teléfonos mencionados. Mayor información Departamento Médico AstraZeneca Colombia. Forxiga[®] 10 mg INVIMA 2015M-0015725. Xigduo[®] 5 mg/1000 mg INVIMA 2015M-0015543. Xigduo[®] 10 mg/1000 mg INVIMA 2015M-0015615. MATPFCM-CO-7149. Prep. 12-2021. Coetere IPP.

Escanee este código para acceder a la IPP completa del producto



Caso clínico

Hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a pembrolizumab

Leonardo Javier Rojas Melo  ¹, Kelman Hanael Ojeda Rodríguez ²,
Alfonso Luis Kerguelen Villadiego ¹, Darío Alfredo Parra Prieto ¹

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

²Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Rojas-Melo LJ, Ojeda-Rodríguez KH, Kerguelen-Villadiego AL, Parra-Prieto DA. Hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a pembrolizumab. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e726. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.726>

Recibido: 30/Mar/2021

Aceptado: 6/Dic/2021

Publicado: 20/Dic/2021

Resumen

Introducción: los inhibidores de puntos de control inmunológico (IPCI) hacen parte del arsenal terapéutico contra diferentes tipos de tumores sólidos, demostrando su utilidad contra melanoma metastásico, estadio III. En Colombia, para esta indicación se cuenta con la aprobación de anticuerpos contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4) y de anticuerpos contra el receptor de muerte celular programada 1 (anti-PD-1).


Se han descrito eventos adversos inmunomediados, siendo las endocrinopatías uno de los más frecuentes. La hipofisitis se asocia comúnmente con terapia anti CTLA-4, siendo rara la presentación en pacientes con terapia con anti-PD-1, presentándose, en estos últimos, cuadros clínicos más larvados e inespecíficos, pero cuyas manifestaciones pueden ser graves.

Objetivo: presentar un caso clínico que ilustra un efecto adverso endocrinológico, asociado a tratamiento con inmunoterapia, en paciente con melanoma metastásico, para tener en cuenta cuando se use este grupo de medicamentos.

Presentación del caso: el presente artículo informa del caso de un paciente masculino de 81 años con cuadro de hipofisitis con reacción adversa grado 3, por insuficiencia suprarrenal secundaria al uso de pembrolizumab, como parte del tratamiento de un melanoma metastásico pulmonar. Debutó con síntomas generales de astenia, náuseas, hiporexia e hiponatremia hipotónica normovolémica con niveles bajos de cortisol y con ACTH (hormona adrenocorticotrópica) inapropiadamente normal. Requirió manejo intrahospitalario con glucocorticoides, con respuesta adecuada clínica y paraclínica al tratamiento.

Discusión y conclusiones: los tratamientos de inmunoterapia en pacientes con enfermedad neoplásica cada vez son más utilizados y pueden llevar al desarrollo de eventos adversos. Se presenta, en el caso clínico, un evento de toxicidad por pembrolizumab que causa una insuficiencia adrenal secundaria aislada. Esta es una situación poco común y suele presentarse con una clínica inespecífica por lo que debemos tener alto nivel de sospecha para brindar un adecuado manejo; la demora para iniciar el tratamiento con corticoides tiene consecuencias en el paciente.

Palabras clave: pembrolizumab, inhibidores de puntos de control inmunológico, anti-CTLA-4, anti-PD-1, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, efectos adversos endocrinos.

 **Correspondencia:** Leonardo Javier Rojas Melo, calle 41 #13-06, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo e: leonardorojasmd@yahoo.com

Hypophysitis and secondary adrenal insufficiency associated with Pembrolizumab

Abstract

Introduction: Immune checkpoint inhibitors (ICI) are part of the therapeutic armamentarium against different types of solid tumors, demonstrating different usefulness in metastatic and stage III melanoma. In Colombia, for this indication, antibodies against antigen 4 of cytotoxic T lymphocytes (anti CTLA-4) and antibodies against programmed cell death receptor 1 (anti PD1) were approved.

Immune-mediated adverse events have been described, being endocrinopathies one of the most frequent. Hypophysitis is frequently associated with anti-CTLA-4 therapy, the presentation being rare in patients with anti-PD-1 therapy, presenting, in the latter, more larval and nonspecific clinical pictures, although consequences can be serious.

Purpose: This article reports the case of an 81-year-old male patient with hypophysitis with grade 3 adverse reaction with adrenal insufficiency secondary to the use of Pembrolizumab, part of the treatment of a metastatic pulmonary melanoma.

Case presentation: The patient presented with general symptoms, asthenia, nausea and hyporexia, normovolemic hypotonic hyponatremia with low cortisol levels and with inappropriately normal ACTH (adrenocorticotrophic hormone). He required in-hospital management with glucocorticoids with adequate clinical and paraclinical response to treatment.

Discussion and conclusions: Immunotherapy treatments in patients with neoplastic disease are increasingly used and can lead to the development of adverse events. We present, in the clinical case, a pembrolizumab toxicity event causing isolated secondary adrenal insufficiency. This is an uncommon situation and usually presents with a non-specific clinical presentation, so we must have a high level of suspicion to provide adequate management; the delay in initiating corticosteroid treatment has consequences for the patient.

Keywords: Pembrolizumab, Immune Checkpoint Inhibitors, anti CTLA-4, anti PD-1, hypophysitis, adrenal insufficiency, endocrine side effects.

Destacados

- El cuadro clínico de hipofisitis por pembrolizumab suele tener una presentación clínica más inespecífica y requiere un alto nivel de sospecha.
- La terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico usada en pacientes con neoplasias puede traer una gran variedad de eventos adversos endocrinos.
- La identificación oportuna de eventos adversos asociados a inmunoterapia y su adecuado tratamiento previene complicaciones e incluso según el nivel de severidad del cuadro no contraindica el reinicio de la terapia.

Introducción

Los ICI son alternativas terapéuticas que han resultado beneficiosas en diferentes tumores sólidos. Su mecanismo de acción se basa en el aumento de la respuesta inmune contra las células tumorales, mostrando buenos resultados en desenlaces fuertes como supervivencia global, ausencia de recaídas y tasas de respuesta (1).

En Colombia, los ICI tienen aprobación en diferentes indicaciones como cáncer de pulmón, cabeza y cuello, melanoma, mama, y genitourinarios. Estos son ipilimumab, un anticuerpo contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4); pembrolizumab y nivolumab, anticuerpos contra el receptor de muerte celular programada 1 (anti-PD-1); atezolizumab y durvalumab, anticuerpos contra el ligando del receptor de muerte celular programada 1 (anti-PD-L1) (2).

Con una mayor frecuencia de uso de ICI más los tiempos prolongados de exposición según patologías tratadas, aumenta el riesgo de toxicidad inmunomediada y la severidad de la misma (3).

Se ha descrito la afectación de diferentes sistemas con diferentes grados de severidad.

Se suele emplear el sistema de graduación de toxicidad endocrina acorde al Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 4.0, de los institutos nacionales de salud y del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, con grados de severidad del 1 al 5, siendo las reacciones de nivel 1 asintomáticas o leves, aumentando en los grados intermedios en compromiso sistémico, requiriendo de hospitalización y con amenaza de la vida, siendo las de grado 5 las más graves con desenlace mortal. Para el caso del ipilimumab, se han reportado eventos adversos de grado 1 y grado 3-4 entre

60% y 85% y del 10% al 27%, respectivamente, observándose una relación dosis-dependiente (3).

Con el uso de los medicamentos anti-CTLA-4, las reacciones adversas que se presentan más frecuentemente son: toxicidad cutánea, gastrointestinal e hipofisitis (2). Por otra parte, con los anti-PD-1, los usualmente mencionados son fatiga, diarrea y disfunción tiroidea (3).

La hipofisitis es un evento adverso raro con la terapia anti-PD-1. Se han descrito incidencias del 0,5% y del 1,1% con el uso de nivolumab y pembrolizumab, respectivamente. Usualmente, se presenta en adultos mayores y con preferencia para el género masculino.

La hipofisitis secundaria al uso de la terapia con anti-CTLA-4 suele dar cuadros clínicos severos y de presentación temprana, con cefalea, visión borrosa hipocortisolismo e hipotiroidismo.

Por su parte, con el tratamiento de los anti-PDL-1 se presentan síntomas inespecíficos como astenia, adinamia, náuseas, hiporexia y, rara vez, cefalea. Suelen desarrollarse más tardíamente después del inicio de la terapia (de 52 a 56 semanas) (4).

El objetivo de este caso clínico es describir la presentación y el manejo de un evento adverso endocrino poco frecuente relacionado con pembrolizumab (anti-PD-1).

Presentación del caso

Hombre de 81 años con antecedente de melanoma maligno en región malar derecha, diagnosticado y resecado en 2013, con posterior documentación de metástasis pulmonar en abril del 2019 por tomografía, quien consulta en un hospital universitario de cuarto nivel por cuadro clínico de tres días de evolución, caracterizado por astenia, adinamia, náuseas, hiporexia y por tres episodios de deposiciones diarreicas autolimitadas. A la revisión por sistemas no hubo hallazgos de importancia y se encontraron comorbilidades de base con hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, carcinomas basocelulares múltiples resecados e hipotiroidismo primario controlado.

En agosto del 2019 es llevado a resección en cuña pulmonar izquierda, confirmando metástasis

pulmonar de melanoma BRAF no mutado. Se inició la primera línea de manejo con pembrolizumab de 200 mg intravenoso el 31 de octubre del 2019, con esquema de cada tres semanas. En marzo del 2020, tras completar seis ciclos de terapia anti-PD-1, se documenta una respuesta parcial, alcanzado una reducción de más del 50% de lesiones pulmonares.

Luego, el 27 de abril del 2020, el estudio de cortisol AM ambulatorio previo fue de 17,1 µg/dl (3,7–19,4 mcg/dl). Al examen físico de ingreso el paciente se encontraba en aceptables condiciones generales, con signos vitales como: tensión arterial de 127/75 mm Hg, frecuencia cardiaca de 68 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, con saturación de oxígeno con FiO₂ de 21% de 90%, temperatura de 36 °C, sin hiperpigmentación y sin signos de deshidratación.

Se realizan paraclínicos (tabla 1), documentándose una hiponatremia hipotónica euvolémica con una osmolalidad sérica efectiva de 239 mOsm/L asociada con síntomas moderados sin deterioro neurológico agudo y sin mejoría de la natremia a pesar del manejo inicial en urgencias, donde administraron dos bolos de solución salina hipertónica, indicados por valores de sodio sérico (Na) bajos. El manejo posterior incluyó solución salina normal (SSN 0,9%) y restricción hídrica, sin mejoría de natremia, pero con estabilidad clínica.

Ante las posibilidades diagnósticas, se considera un posible síndrome de antidiuresis inapropiada por secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y un cuadro de insuficiencia suprarrenal, por lo que se toman estudios de cortisol y ACTH, evidenciando un cortisol AM de 1,19 µg/dl (3,7–19,4 µg/dl), considerado bajo, un diagnóstico de insuficiencia suprarrenal para el momento de estrés y una ACTH de 14,4 pg/ml (5–46 pg/ml), inapropiadamente normal; hallazgos que apoyan el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. La función tiroidea bajo suplencia de levotiroxina con 50 µg/día por hipotiroidismo primario, mostró TSH y T4 libre normales, descartando origen tiroideo como causa de hiponatremia.

Se realizó una resonancia magnética cerebral contrastada (figura 1) que descarta

enfermedad metastásica o infiltrativa a nivel del sistema nervioso central (SNC). También se descartaron otras causas de disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, incluyendo uso exógeno de corticoides, tumores cerebrales, hemorragias subaracnoideas y neuroinfección. Se atribuyó etiología de esta a evento adverso de la inmunoterapia con anti-PD-1 (pembrolizumab).

Se comenzó una suplencia únicamente con hidrocortisona intravenosa con aumento gradual de niveles de Na desde 117 mmol/L hasta 131 mmol/L (figura 2). Considerándose que la natremia estaba en un valor seguro, se realizó un cambio a prednisona oral para dosis de 7,5 mg/día con una adecuada evolución clínica y se dio egreso. En controles ambulatorios, el paciente se encuentra asintomático, con niveles de Na 138 (valores de referencia: 136–146 mmol/L) y una

evaluación del resto del eje hipofisario normal, del 1 de agosto del 2020 (tabla 3).

Se realizó una junta médica multidisciplinaria de Oncología Clínica y Endocrinología, considerándose insuficiencia suprarrenal secundaria por hipofisitis como evento adverso de inmunoterapia con anti-PD-1. Se decidió continuar tratamiento con pembrolizumab debido a la adecuada respuesta de enfermedad neoplásica metastásica y que, a pesar de evento adverso de grado 3, este fue fácil y completamente manejable con suplencia de glucocorticoide oral.

Al momento del reporte se completan 18 meses de tratamiento con pembrolizumab, alcanzado una respuesta completa de la enfermedad de acuerdo con estudios de enero del 2021. Se estima que, tras completar dos años de manejo y si se mantiene la excelente respuesta, dejar en observación de acuerdo con el estudio de (5).

Tabla 1. Paraclínicos

Paraclínico	Resultado
Na (sodio)	117 mmol/L (136–146 mmol/L)
Osmolalidad urinaria	411,7 mosm/kg (300–800)
Na urinario	120,6 mmol/L (40–220 mmol/L)
K (potasio)	4,4 mmol/L (3,5–5,1 mmol/L)
Glicemia	92 mg/dl (74–106 mg/dl)
Creatinina	0,82 mg/dl (0,72–1,18 mg/dl)
Hemograma	Leucocitos 5900, hb 15,3 Htco plaquetas 293,00 eosinófilos 11,8% (absoluto 700)
Uroanálisis	Densidad 1.017, sin glucosuria sin proteinuria
Coprocópico	Sin parásitos, no inflamatorio
ACTH	14,4 pg/ml (VN 5–46 pg/ml)
Cortisol sérico AM	1,19 µg/dl (3,7–19,4 µg/dl)
TSH	3,56 µU/ml (0,35–4,94 µU/ml)
T4L	1,47 ng/dl (0,7–1,48 ng/dl)

Fuente: elaboración propia.

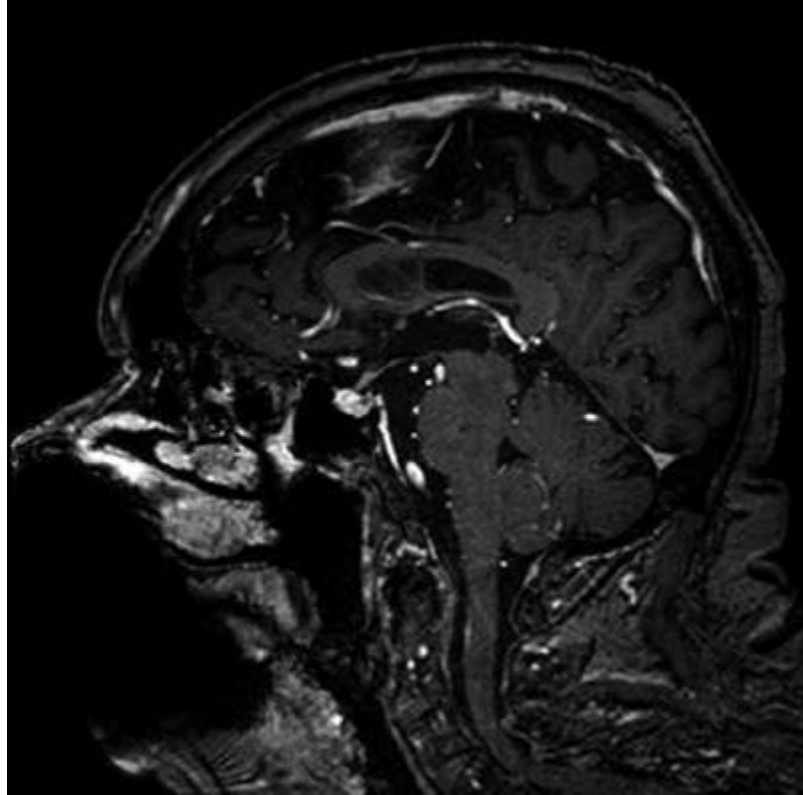


Figura 1. Resonancia magnética nuclear cerebral contrastada

Nota aclaratoria: enfermedad de pequeño vaso en la sustancia blanca supratentorial. (Fazekas I). No se identifican lesiones intracraneanas sugestivas de proceso neoplásico secundario.

Fuente: elaboración propia.

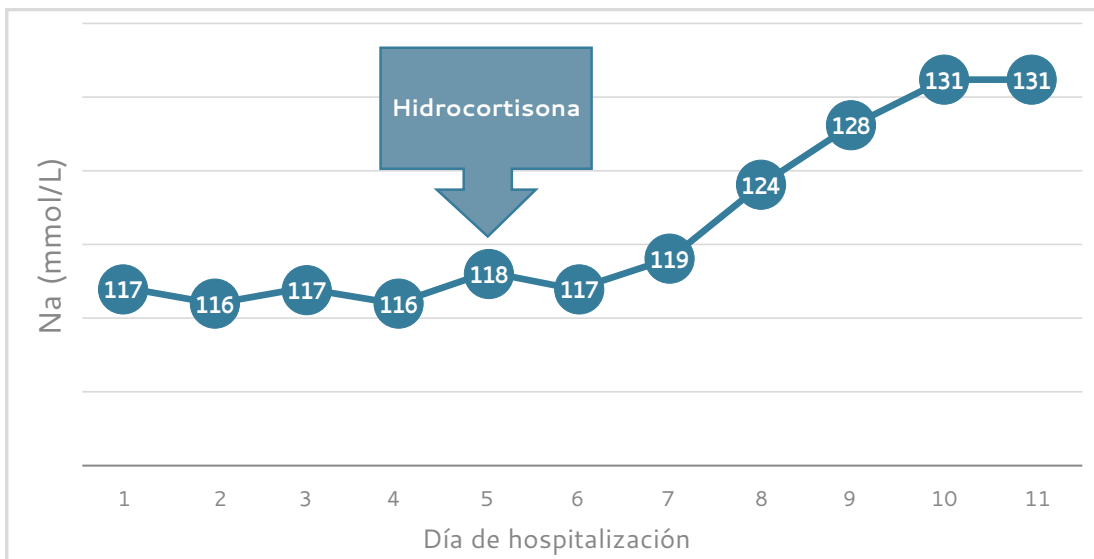


Figura 2. Evolución del sodio sérico durante la hospitalización

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Estudios hormonales

Paraclínico	Resultado
FSH	22,8 mUI/ml (1,5–12,40 mUI/ml)
LH	8,57 mUI/ml (1,7–8,6 mUI/ml)
Testosterona total	2,89 ng/ml (1,93–7,9 ng/ml)
Prolactina	8,02 ng/ml (4,04–15,2 ng/ml)
Somatomedina C (IGF-1)	118 ng/ml (30,6–208 ng/ml)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La toxicidad inmunomediada para el cáncer puede afectar casi cualquier órgano y tejido. Se han descrito eventos adversos con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 como colitis, neumonitis, reacciones dermatológicas y, en lo que compete a órganos endocrinos, se destacan: hipofisitis, tiroiditis, insuficiencia adrenal primaria y secundaria, entre otros (2,6). Usualmente se ha descrito una mayor asociación de colitis e hipofisitis con medicamentos como el ipilimumab, mientras que los anti-PD-1 se han relacionado mayormente con alteración tiroidea (7).

Los mecanismos fisiopatológicos de las reacciones adversas no están del todo dilucidados, se han propuesto como explicaciones un aumento en la actividad de las células T contra antígenos de células tumorales y tejido sano, aumento de anticuerpos preexistentes (como anticuerpos antiperoxidasa) o en el caso de la hipofisitis, destrucción de la hipófisis mediada por linfocitos T de forma directa o activación del complemento luego de la unión de anti-CTLA-4 con CTLA-4, expresado en el tejido hipofisiario, como ocurre con el ipilimumab. En los anti-PD-1, como el pembrolizumab, es menos comprendido el mecanismo fisiopatológico de la hipofisitis (2,4).

La incidencia de hipofisitis varía dependiendo del tipo de medicamento, se ha descrito de 6,4% para terapia combinada (anti-CTLA-4 y anti-PD-1), de 3,2% para anti-CTLA-4 y de 0,4% para

anti-PD-1. En un metaanálisis, se documentaron en total 85 casos de hipofisitis de 6472 evaluados en tratamiento con inmunoterapia, 76 de estos 85 casos fueron en pacientes con melanoma, y en un total de 34 casos la hipofisitis fue catalogada como grado 3 (0,5%) (8).

Usualmente, el cuadro clínico de las hipofisitis es inespecífico y suele ser más dramático en terapias con anti-CTLA-4 con cefalea, visión borrosa y afectación de varios ejes hormonales, mientras que con el ipilimumab se observan cambios en los estudios de resonancia de hipófisis, como aumento del tamaño de la glándula o engrosamiento del tallo hipofisiario. A diferencia de lo mencionado anteriormente, estudios más recientes que evalúan casos de hipofisitis relacionada con nivolumab y pembrolizumab (anti-PD-1) han encontrado presentaciones clínicas insidiosas y tardías, que oscilan entre 1,4–11 meses desde el inicio de la terapia o entre los ciclos 4 y 33, con síntomas frecuentes de fatiga, náuseas, cefalea menos común y hallazgos frecuentes de hipoadrenalismo e hiponatremia con hallazgos imagenológicos poco frecuentes de hipofisitis (1, 9).

En un estudio retrospectivo de cinco casos relacionados con insuficiencia adrenal secundaria aislada por uso de anti-PD-1, solo se encontraron hallazgos imagenológicos anormales en la hipófisis en un paciente y en la revisión de casos previos reportados, las características de los

pacientes incluían principalmente: sexo masculino, deficiencia de ACTH aislada, sin alteraciones imagenológicas hipofisarias en la mayoría de los casos y algunos pacientes que cursaron con hiponatremia (10).

En este caso clínico, nuestro paciente presentaba sintomatología y hallazgos de laboratorio similares a los reportado en la literatura, la presencia de hiponatremia hipotónica euvolémica explicada en el contexto de una insuficiencia adrenal secundaria aislada, la ausencia de hallazgos imagenológicos importantes en la hipófisis como se observa en la terapia con anti-PD-1 y la resolución del cuadro clínico con la suplencia de glucocorticoides.

Conclusiones

En conclusión, nos encontramos con un caso clínico que muestra un evento adverso poco frecuente de toxicidad con pembrolizumab, con una presentación clínica que suele ser inespecífica (dato en el que deseamos enfatizar y que debemos estar alerta) y hallazgos de laboratorio compatibles con hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria, donde se descartó razonablemente otras posibles causas etiológicas. Aunque no es completamente conocido el mecanismo fisiopatológico que conlleva al desarrollo de este evento adverso, el cuadro clínico y el paraclínico son compatibles con otros reportes descritos en la literatura.

Financiación

El estudio presentado no recibió ningún tipo de financiación.

Conflictos de interés

Los autores del presente estudio declaran que no tuvieron conflictos de interés en relación con la presente investigación.

Referencias

[1] Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer

immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(12):T331-47. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0358>

[2] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>

[3] Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(supl. 4):iv119-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>

[4] Castillero F, Castillo-Fern O, Jim G. Cancer immunotherapy-associated hypophysitis. 2019;15:3159-69. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0101>

[5] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>

[6] Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, *et al.* New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101370>

[7] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev*. 2018;40(1):17-65. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>

[8] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, *et al.* Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>

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

- [9] Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, *et al.* Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):211-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0238>
- [10] Ariyasu R, Horiike A, Yoshizawa T, Dotsu Y, Koyama J, Saiki M, *et al.* Adrenal insufficiency related to anti-programmed death-1 therapy. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4229-32. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.11814>

Marca más prescrita
en Colombia*

LA MEJOR
VERSIÓN

PreDial[®] 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.¹



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[®]
361[®] EN FUNCIÓN DE LA VIDA

Caso clínico

Disgenesia gonadal parcial (XY)

Hernando Vargas-Uricoechea ¹, Hernando David Vargas-Sierra  ²,
Ivonne Alejandra Meza-Cabrera ³, Karina Gómez-Silva ⁴

¹Grupo de Investigación en Enfermedades Metabólicas, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

²Programa de Posgrado en Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

³Departamento de Patología, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Cómo citar: Vargas-Uricoechea H, Vargas-Sierra HD, Meza-Cabrera IA, Gómez-Silva K. Disgenesia gonadal parcial (XY). Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e716. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.716>

Recibido: 29/Jul/2020

Aceptado: 14/Dic/2021

Publicado: 27/Dic/2021

Resumen


Introducción: los trastornos del desarrollo sexual se definen como afecciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico gonadal o anatómico es atípico. Son anomalías raras, ocurren en 1 de cada 1000 a 4500 nacidos vivos. Dentro de las causas más comunes se encuentran: la hiperplasia suprarrenal congénita debido a la deficiencia de 21-hidroxilasa en un individuo XX, mosaicismos como el que involucra el 45, X/46, XY que tiene un amplio espectro fenotípico y el síndrome de insensibilidad a andrógenos en un individuo XY. Las causas más raras incluyen mutaciones genéticas (NR5A1, WT1 o MAP3K1), deficiencia de 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa y deficiencia de 5-alfa reductasa.

Objetivo: el objetivo de este reporte de caso, es hacer énfasis en el riesgo de aparición de tumores malignos de células germinales en pacientes con disgenesia gonadal XY.

Presentación del caso: se reporta el caso de un paciente de 24 años edad, fenotípicamente femenino, cariotipo 46 XY, ausencia de genitales femeninos internos por hallazgos tomográficos y testículos atróficos en canal inguinal (extraídos por vía laparoscópica). Se describen las características al examen físico, el enfoque clínico y el terapéutico.

Discusión y conclusión: los pacientes con disgenesia gonadal XY, pueden tener un riesgo incrementado de tumores gonadales. Para poder hacer el diagnóstico de esta entidad, se debe realizar un abordaje multidisciplinario que permita su clasificación exacta.

Palabras clave: trastornos del desarrollo sexual, disgenesia gonadal parcial, cariotipo gonadal.

 **Correspondencia:** Hernando David Vargas Sierra, Calle 5, # 4-70, Universidad del Cauca, Popayán (Cauca), Colombia. Correo-e: hdvargas@unicauca.edu.co

Partial gonadal dysgenesis (XY)

Abstract

Introduction: Disorders of sexual development are defined as congenital conditions in which the development of anatomical or gonadal chromosomal sex is atypical. They are rare abnormalities, occurring in 1 in 1,000 to 4,500 live births. Among the most common causes are congenital adrenal hyperplasia due to 21 - hydroxylase deficiency in an XX person, mosaicisms such as that involving 45, X/46, XY that have a broad phenotypic spectrum, and androgen insensitivity syndrome in an XY person. The rarest causes include XY gonadal dysgenesis due to genetic mutations (NR5A1, WT1, or MAP3K1), 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, and 5-alpha reductase deficiency.

Purpose: The objective of this case report is to emphasize the risk of malignant germ cell Tumors in patients with XY gonadal dysgenesis.

Case presentation: The case of a 24-year-old patient, phenotypically female and 46 XY karyotype. Total abdominal tomography reported absence of internal female genitalia. Under the preoperative suspicion of XY gonadal dysgenesis, diagnostic laparoscopy was performed, finding atrophic testes in inguinal channels, which were removed. The characteristics of the physical examination, the clinical and therapeutic approach are described.

Discussion and conclusion: Patients with XY gonadal dysgenesis may have an increased risk of gonadal tumors. In order to make the diagnosis of this entity, a multidisciplinary approach must be carried out that allows its exact classification.

Keywords: disorders of sexual development, partial gonadal dysgenesis, gonadal karyotype.

Destacados

- La disgenesia gonadal XY es un trastorno raro, con una prevalencia baja.
- La disgenesia gonadal representa la segunda causa de genitales ambiguos.
- Las causas más frecuentes de disgenesia gonadal incluyen mutaciones genéticas.
- Es importante realizar un diagnóstico temprano, por el riesgo de malignización (gonadoblastoma).

Introducción

El inicio de la sexualidad en humanos comienza durante la fecundación, con el establecimiento del sexo genético (1-3).

La disgenesia gonadal 46 XY hace alusión al desarrollo anormal de la gónada fetal y a las alteraciones en el desarrollo de los genitales internos y externos. Es un trastorno raro, con una prevalencia estimada de 1:100.000 nacimientos. Dentro de estos trastornos se encuentran diversas patologías, entre las que se encuentran el síndrome de Turner y sus variantes, la disgenesia gonadal parcial y la completa (4-7).

La disgenesia gonadal XY completa, denominada también (síndrome de Swyer), se asocia con genitales externos femeninos, estructuras de Müller intactas y gónadas estriadas; mientras que la disgenesia gonadal parcial puede producir infertilidad, genitales atípicos y subvirilización. Las estructuras de Müller pueden ser normales, hipoplásicas o ausentes. Por el contrario, en individuos XX la disgenesia gonadal

no interfiere con el desarrollo genital y, por lo tanto, no suele presentarse con genitales atípicos (8-10).

La disgenesia gonadal parcial representa la segunda causa de genitales ambiguos en neonatos (después de la hiperplasia suprarrenal congénita) y se caracteriza por presentarse con baja talla y estigmas "turnerianos" en la infancia, asociados con amenorrea primaria en la adolescencia (11-13). Es importante hacer un diagnóstico temprano debido a que la presencia de disgenesia gonadal y un cromosoma "Y" crea un riesgo importante de malignización (por lo general, de gonadoblastoma) (14).

Debido a la variabilidad fenotípica, algunos pacientes son diagnosticados en la infancia con genitales ambiguos, mientras que otros no son diagnosticados hasta la pubertad, cuando se presentan con amenorrea primaria (15, 16).

Las personas que nacen con genitales que no parecen típicamente femeninos o masculinos se han clasificado en el transcurso del tiempo como

trastornos del desarrollo o de la diferenciación sexual; sin embargo, es un término confuso que se usa de manera inconsistente y que usualmente no es aceptado universalmente por los pacientes que lo padecen. En este caso, describiremos a un paciente con apariencia genital atípica y discordante con su sexo cromosómico (17-19).

La amenorrea puede ser una entidad transitoria o permanente y resulta de una disfunción del hipotálamo, la hipófisis, los ovarios, el útero o la vagina. Se clasifica como primaria o secundaria. La amenorrea primaria suele ser resultado de una anomalía genética o anatómica y dentro de las etiologías más comunes se encuentran la disgenesia gonadal, incluido el síndrome de Turner, la agenesia de Müller, el retraso fisiológico de la pubertad, el síndrome de ovario poliquístico, la anorexia nerviosa y el hipopituitarismo.

Presentación del caso

Paciente de 24 años, procedente de zona rural del departamento del Cauca, Colombia. Fenotípicamente femenina, producto de parto vaginal normal, de primer embarazo a término (38 semanas, parto domiciliario), con controles prenatales positivos, sin alteraciones en ecografías, con evidencia de consanguinidad (padres, primos en segundo grado). Historia de hipertensión arterial diagnosticada a los 21 años, en manejo con clonidina y espironolactona, disgenesia gonadal (cariotipo 46, XY) (figura 1) diagnosticado a los 15 años (consultó en esa oportunidad por ausencia de desarrollo mamario y amenorrea). Sin antecedentes quirúrgicos y con hospitalización previa en relación con hipocalcemia severa y cifras tensionales elevadas, requirió reposición endovenosa de potasio y manejo antihipertensivo, egresada sin mayores datos.

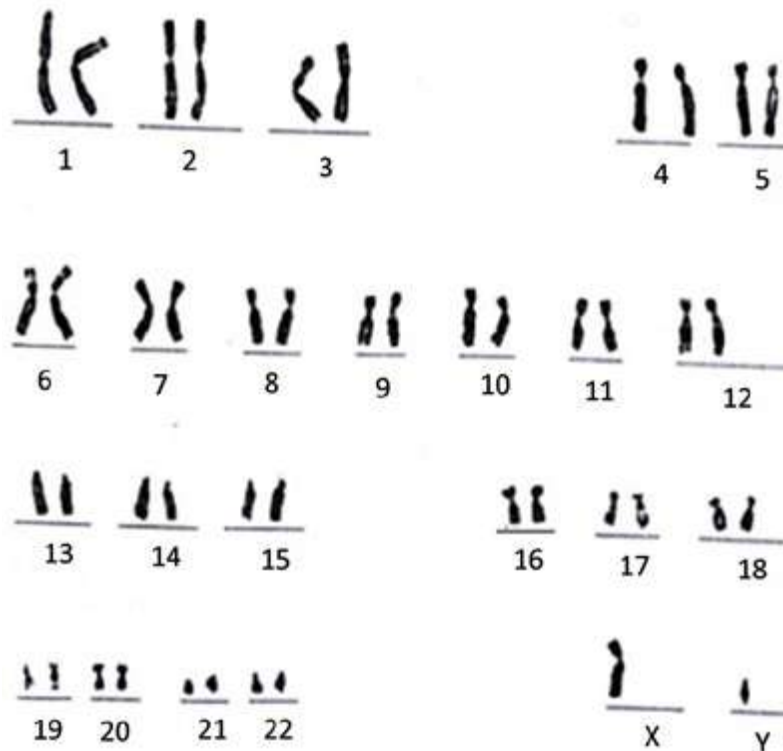


Figura 1. Cariotipo 46, XY

Fuente: historia clínica (con permiso).

La paciente consulta por cuadro de emesis, malestar general, síntomas constitucionales y debilidad en extremidades. La exploración física fue: peso: 78 kilogramos, talla: 184 centímetros, presión arterial: 160/100 mmHg, frecuencia cardíaca: 71 latidos por minuto. Facies robusta, frente prominente, pabellones auriculares asimétricos, puente nasal deprimido, con desviación del tabique hacia la izquierda, sin anodoncias, lengua lisa, cuello corto, tórax normal, cardiopulmonar sin alteraciones, ausencia de vello axilar, microtelia bilateral (Tanner II), abdomen sin visceromegalias, genitales externos femeninos, labios menores y mayores aumentados de tamaño, con clitoromegalia, sin hipospadias, ausencia de vello púbico (Tanner I). Exploraciones complementarias: ecografía abdominal total con hallazgos de agenesia de útero y anexos, analítica compatible con hipogonadismo primario,

testosterona total: < 0,10 ng/mL (suprimida), estradiol: 18,26 pg/mL (disminuido), LH y FSH elevadas.

Cariotipo 46, XY (las 50 metafases analizadas tienen 46 cromosomas y forma sexual XY).

Cortisol sérico: 2,07 µg/dL (bajo) y ACTH: 37 pg/mL (normal-elevado); valores que fueron corroborados posteriormente en el ámbito ambulatorio, con cortisol sérico: 18 µg/dL y ACTH: 10 pg/mL normales, descartándose así insuficiencia adrenal asociada. Aldosterona sérica normal y actividad de renina plasmática detectable. Ecografía Doppler de arterias renales sin evidencia de estenosis, con flujo intraparenquimatoso renal normal. Tomografía de abdomen y pelvis con hallazgos superponibles a los ecográficos, ausencia de útero y anexos, no se logran visualizar rudimentos gonadales (figura 2).

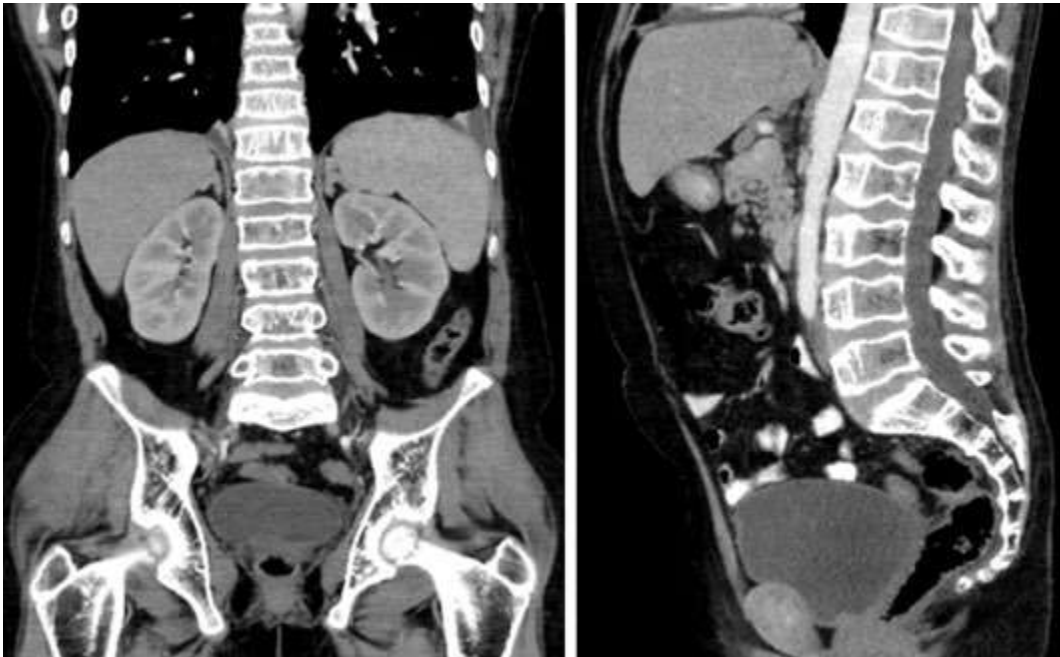
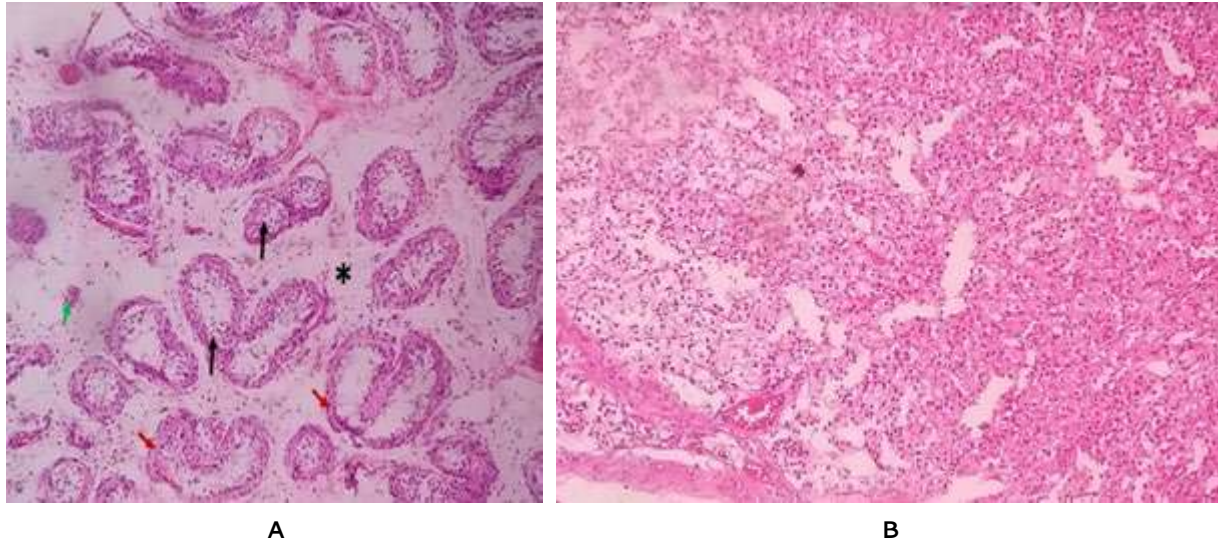


Figura 2. Tomografía axial computarizada de abdomen (contrastada), se evidencia la ausencia de genitales femeninos internos

Fuente: historia clínica (con permiso).

Ante la sospecha de disgenesia gonadal XY, se realiza laparoscopia diagnóstica en búsqueda de tejido testicular disgenético. Se realiza disección de peritoneo de canales inguinales, encontrando testículos atróficos, los cuales se extraen. El

reporte final anatomopatológico describe atrofia testicular derecha e izquierda, epidídimo izquierdo adrenal ectópico y epidídimo derecho normal (figura 3).



Figuras 3. A y B. Análisis histopatológico testicular

Notas aclaratorias: A. Imagen de testículo tomada en 10x. Nótese el intersticio laxo e hipocelular (*), túbulos ocupados por células de Sertoli (flecha negra), engrosamiento irregular de la membrana basal tubular (flecha roja) y se observa un solo grupo de células de Leydig (flecha verde). No se observan células germinales.

B. Imagen en 10x, representativa de la glándula suprarrenal ectópica, se reconoce la capa glomerular de la corteza.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La disgenesia gonadal parcial 46, XY, se caracteriza por individuos con formación testicular parcial y cariotipo 46, XY (como en el caso que se describe). Las causas más frecuentes de disgenesia gonadal incluyen mutaciones genéticas como, por ejemplo, mutaciones en la región Y que determina el sexo y otras, incluyendo el gen del factor de empalme 1 y en gen del tumor de Wilms 1.

Cuando estas mutaciones se diagnostican al nacer, por lo general, cursan con genitales externos ambiguos, en estos casos el diagnóstico más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita. Cuando resultan en la adolescencia, lo hacen por signos de virilización o amenorrea primaria con retraso puberal (20, 21).

Los testículos disgenéticos pueden contener, en estadios tempranos, células germinales, pero están generalmente ausentes en la adolescencia (22).

Aquellos pacientes con disgenesia gonadal que involucra al cromosoma Y, tienen mayor riesgo (25%) de presentar malignidad. El gonadoblastoma y el disgerminoma son los tumores que más aparecen, aunque otros como el carcinoma embrionario o el tumor del seno endodérmico también han sido descritos (23-25).

El diagnóstico de la disgenesia gonadal suele ser consecuencia del estudio de la amenorrea primaria. Para poder hacer este diagnóstico, se requiere un estudio clínico completo, analítico, genético, radiológico, quirúrgico y

anatomopatológico, lo que permite su clasificación exacta (26).

Es claro que no se debe demorar el tratamiento mientras se esperan los resultados de las pruebas por sospechas de entidades que pueden asociarse con complicaciones potencialmente mortales, como la hiperplasia suprarrenal congénita e hipopituitarismo.

Todos los pacientes con sospecha de trastornos del desarrollo sexual deben someterse a una ecografía pélvica para definir la anatomía en búsqueda de estructuras de Müller (útero, trompas de Falopio, vagina) y pruebas genéticas/moleculares; sin embargo, esto último se convierte en una limitante en nuestro medio, con relación al costo y a la accesibilidad de estas pruebas en instituciones de baja-mediana complejidad. No debemos olvidar que en la literatura también reposan casos de desórdenes del desarrollo sexual, asociados a disruptores endocrinos y de acción androgénica que se deben tener en cuenta al momento de abordar esta entidad (27).

Si las estructuras de Müller están presentes en la ecografía pélvica, es probable que exista hiperplasia suprarrenal congénita y, en ese caso, los niveles elevados de 17- hidroxiprogesterona séricos apoyan el diagnóstico. Si las estructuras de Müller están ausentes en la ecografía pélvica, es probable que exista un defecto en la síntesis o acción de andrógenos. Los resultados de pruebas adicionales incluyen la medición de hormona luteinizante que generalmente se encuentra elevada y de la hormona folículo-estimulante, que puede encontrarse normal o ligeramente elevada (28).

Otros procedimientos de diagnóstico, como la endoscopia urogenital, puede identificar restos

müllerianos y la laparoscopia que, aunque no es necesario realizarla rutinariamente, puede facilitar la identificación de las gónadas y la toma de biopsias intrabdominales de las mismas (29).

Finalmente, los individuos que cursan con estos trastornos del desarrollo sexual pueden tener un amplio espectro fenotípico. En series retrospectivas han documentado mujeres fenotípicas con síndrome de Turner típico o atípico, así como casos de genitales externos ambiguos y gónadas asimétricas (es decir, gónadas mixtas disgenéticas) o fenotipos masculinos con masculinización incompleta, lo que confirma la variabilidad fenotípica de estos trastornos (30).

Conclusiones

Se concluye que los trastornos del desarrollo sexual representan un grupo complejo y heterogéneo de entidades clínicas que conllevan a repercusiones psicológicas importantes. La disgenesia gonadal parcial representa una emergencia médica y social, debido a la presencia de genitales ambiguos al nacer y el riesgo de malignización gonadal futura. Su manejo clínico y terapéutico deben ser siempre interdisciplinarios.

Al cumplir el criterio de gónada disgenética (por la ausencia de células germinales en el reporte patológico) y por la ausencia de tejido ovárico, pero con la existencia de tejido testicular disgenético, consideramos que el diagnóstico más probable de este caso es de disgenesia gonadal parcial XY. (figura 4, algoritmo de evaluación y diagnóstico de los trastornos del desarrollo sexual).



Figura 4. Algoritmo de evaluación y diagnóstico de los trastornos del desarrollo sexual

Notas aclaratorias: abreviaturas: LH (sigla en inglés: hormona luteinizante), FSH (sigla en inglés: hormona folículo estimulante), FISH (sigla en inglés: hibridación in situ fluorescente), SRY (sigla en inglés: proteína de la región Y que determina el sexo).

Fuente: elaboración propia.

Financiación

Esta investigación no recibió soporte financiero.

Conflictos de interés

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

Referencias

[1] Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maïmoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of Sex Development: Neonatal Diagnosis and

Management. *Endocr Dev.* 2012;22:56–71. <https://doi.org/10.1159/000326631>

[2] Douglas G, Axelrad M, Brandt M, Crabtree E, Dietrich J, French S, *et al.* Consensus in Guidelines for Evaluation of DSD by the Texas Children’s Hospital Multidisciplinary Gender Medicine Team. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010. <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2010-919707>

[3] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006, jul.;91(7):554–63. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.098319>

- [4] Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endoc Metab.* 2007;21(3):351–65. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.06.003>
- [5] Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and Initial Management of Ambiguous Genitalia at Birth in Germany. *Horm Res.* 2006;66:195–203. <https://doi.org/10.1159/000094782>
- [6] Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 mzo.;30(1):137–54. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(08\)70023-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(08)70023-9)
- [7] Demir G, Akgün-Doğan Ö, Şimşek-Kiper PÖ, Utine G, Boduroğlu K, Gucer S. Coexistence of Trisomy 13 and SRY (–) XX Ovotesticular Disorder of Sex Development. *Fetal Pediatr Pathol.* 2017 dic.;36(6):445–51. <https://doi.org/10.1080/15513815.2017.1379039>
- [8] Ono M, Harley VR. Disorders of sexual development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(2):79–91. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.235>
- [9] Arboleda VA, Samdberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underlying, pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(10):615. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.130>
- [10] Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Gonadal Dysgenesis. *Pediatr Dev Pathol.* 2014;8:15–24.
- [11] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2006;86(5):S148–55. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.013>
- [12] Cueto-Callejón M, de Diego E, López-López M, Miranda-Serrano P. Disgenesia gonadal parcial XY. Diagnóstico en edad adulta. *Prog Obstet Ginecol.* 2011;54(11):596–600. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2011.06.006>
- [13] Paris F, Philibert P, Lumbroso S, Baldet P, Charvet JP, Galifer RB, *et al.* Primary amenorrhea in a 46, XY adolescent girl with partial gonadal dysgenesis: identification of a new SRY gene mutation. *Fertil Steril.* 2007;88:1437. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.048>
- [14] Frader J, Alderson P, Asch A, Aspinall C, Davis D, Dreger A, *et al.* Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:426–9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.5.426>
- [15] Cummings AM, Kavlock RJ. Function of sexual glands and mechanisms of sex differentiation. *J Toxicol Sci.* 2004;29(3):167–78. <https://doi.org/10.2131/jts.29.167>
- [16] Schober J, Nordenström A, Hoebeke P, Lee P, Houk C, Looijenga L, *et al.* Disorders of sex development: Summaries of long-term outcome studies. *J Pediatr Urol.* 2012;8:616–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.08.005>
- [17] Warne GL. Long-term outcome of disorders of sex development. *Sex Dev.* 2008;2(4e5):268e77. <https://doi.org/10.1159/000152043>
- [18] Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endoc Metab.* 2010;24:197–218. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.12.001>
- [19] Nabhan ZM, Lee PA. Disorders of sex development. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:440–5. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3282eeb13d>
- [20] MacLaughlin D, Donahoe P. Sex Determination and Differentiation. *N Engl J Med.* 2004;350:367–78. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022784>
- [21] Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wunsch L, Werner R, Schröder T, *et al.* Management

- of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014, sept.;10,520–9. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.108>
- [22] Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Gonadal Dysgenesis. *Pediatr Dev Pathol.* 2014;8:15–24.
- [23] Verkauskas G, Mačianskytė D, Jančiauskas D, Preikša R, Verkauskienė R, Jaubert F. Diagnosis and Management of mixed gonadal dysgenesis and disorders of sexual differentiation. *Med.* 2009;45(5):357–64. <https://doi.org/10.3390/medicina45050045>
- [24] Landaeta J, Valdivieso R, Rincón M, Durán I. Disgenesia gonadal mixta. *Rev Fac Cienc Salud.* 2015;19(1):1–5.
- [25] Landaeta JE, Lara EJ. Diagnóstico y tratamiento de la amenorrea primaria en adolescentes. A propósito de tres casos clínicos. *Salus.* 2011;15(1):34–7.
- [26] León NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):560–74. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30339-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30339-5)
- [27] Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wunsch L, Werner R, Schröder T, *et al.* Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(9):520–9. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.108>
- [28] Hsu LY. Phenotype/Karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Genet.* 1994;53(2):108–40. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320530204>

Histotal[®]

Colecalciferol 25.000UI en ampolla bebible

La presentación ideal de Vitamina D3 en altas dosis



Permite titular el tratamiento
según la necesidad del paciente.

Ampolla bebible en
base de aceite de oliva.



Caja x 4 ampollas



Comodidad posológica:
dosis semanal o mensual.



Vehículo oleoso que brinda
mejor absorción y mayor
biodisponibilidad.

Caso clínico

Tratamiento con fludrocortisona en una paciente con cerebro perdedor de sal asociado a meningitis por criptococosis

Angélica María González-Clavijo ¹, Laura Natalia Bermúdez-Silva ²,
Silvana Galezo-Cuevas ², Valeria Correa Martínez ², Laura Valentina López-Rodríguez ²,
Angie Lizeth Parra-Castañeda ², María Alejandra Parada-Aguilar ²,
César Andrés Chamorro-Guerrero ², Luis Felipe Fierro Maya ³

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

²Grupo de semilleros, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

³Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Cómo citar: González-Clavijo AM, Bermúdez-Silva LN, Galezo-Cuevas S, Correa-Martínez V, López-Rodríguez LV, Parra-Castañeda AL, *et al.* Tratamiento con fludrocortisona en una paciente con cerebro perdedor de sal asociado a meningitis por criptococosis. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e598.
<https://doi.org/10.53853/encr.8.4.598>

Recibido: 17/Mar/2021

Aceptado: 22/Dic/2021

Publicado: 27/Dic/2021

Resumen

Introducción: el cerebro perdedor de sal (CPS) es un síndrome de etiología confusa, responsable de un trastorno hidroelectrolítico de hiponatremia hipovolémica significativa, descrito en pacientes con afección del sistema nervioso central (SNC) por traumas o infecciones.


Objetivo: describir el caso de una paciente con CPS de presentación atípica, quien requirió fludrocortisona como opción novedosa en su tratamiento.

Presentación del caso: mujer de 65 años que ingresó a urgencias por alteración en estado de conciencia, hiponatremia severa y signos vitales estables. No cursó con diarrea, emesis o fiebre. Se sospechó de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y se manejó con restricción hídrica que empeoró la hiponatremia.

Tras identificar hemoconcentración y poliuria se orientó el diagnóstico a CPS, lo que dirigió a tratamiento con solución hipertónica complementado con fludrocortisona, esencial para alcanzar niveles de seguridad. Finalmente, se realizó una punción lumbar que confirmó meningitis por criptococosis como origen del síndrome.

Discusión y conclusión: el CPS tiene una presentación inusual y este caso demuestra que el tratamiento con fludrocortisona es útil para casos refractarios de origen infeccioso.

Palabras clave: hiponatremia, hipovolemia, criptococosis, síndrome de secreción inadecuada de ADH, desequilibrio hidroelectrolítico.

 **Correspondencia:** Angélica María González Clavijo, Cra. 30 #45-03, edificio 471, piso 4, oficina 406, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: amgonzalezc@unal.edu.co

Fludrocortisone treatment in a patient with cerebral salt wasting associated with cryptococcosis meningitis

Abstract

Introduction: Cerebral salt-wasting (CSW) is a hydroelectrolytic disorder with a confusing etiology, whose main characteristic is a significant hypovolemic hyponatremia, frequently diagnosed in patients with central nervous system (CNS) conditions secondary to trauma or infection.

Objective: To describe the case of a patient with atypical presentation of CSW, who required fludrocortisone as a novel treatment option.

Case presentation: 65-year-old woman who entered the emergency department due to an altered state of consciousness and severe hyponatremia and stable vital signs. There was no diarrhea, emesis, or severe fever. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion was suspected and administration of fluid restriction was started, worsening the hyponatremia. After identifying hemoconcentration and high urinary volumes, the diagnosis was directed to a Cerebral Salt Wasting (CSW), which led to treatment with hypertonic solution supplemented with fludrocortisone, which allowed reaching levels of safety. Finally, a lumbar puncture was performed, which confirmed cryptococcal meningitis as the origin of the syndrome.

Discussion and conclusion: Cerebral Salt Wasting (CSW) is an infrequent syndrome of unusual presentation; therefore, it is essential to make an accurate diagnosis since its treatment is different and even opposite to that of other hyponatremia disorders.

Keywords: Hyponatremia, Hypovolemia, Cryptococcosis, Inappropriate ADH Syndrome, Water-Electrolyte Imbalance.

Destacados

- La diferenciación entre SIADH y CPS es esencial pues el tratamiento resulta opuesto y la mala práctica lleva a un rápido deterioro clínico.
- La ausencia de uno de los parámetros del diagnóstico de SIADH o CPS no implica exclusión del diagnóstico, pues éstos pueden verse alterados por factores externos.
- Es fundamental hacer seguimiento del balance hídrico y mirar signos de hemoconcentración para establecer el diagnóstico de CPS.
- La fludrocortisona es efectiva en el tratamiento del CPS pues imita a un mineralocorticoide promoviendo la reabsorción de sodio e hidrógeno y previniendo la hiponatremia.

Introducción

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente a nivel intrahospitalario, definido como un sodio sérico menor a 135 mEq/L (1). Su etiología es diversa y se clasifica según conceptos de osmolaridad y volumen, identificando como verdadera solo a la hiponatremia hipoosmolar porque en ella no intervienen otras moléculas osmóticamente activas (2).

Las hiponatremias hipoosmolares incluyen la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) que suele ser euvolémica y rara vez hipervolémica, y el CPS que es hipovolémico (3). El CPS se caracteriza por un aumento de la natriuresis y la diuresis, frecuentemente asociado a lesiones cerebrales como: cirugías intracraneales, hemorragias intracerebrales, hidrocefalia e infecciones del sistema nervioso central (SNC) (4). Se ha descrito una alteración del eje renina-angiotensina-aldosterona

secundaria a disminución del tono simpático y un aumento de la secreción de péptidos natriuréticos, principalmente el cerebral (PNC) (5, 6). La presentación del síndrome incluye síntomas como: poliuria, taquicardia, mucosas secas y a veces hipotensión (7).

A continuación, se presenta el caso de una paciente con CPS que presentó un cuadro atípico de hipovolemia, lo cual generó dudas en el diagnóstico y en el manejo, confundiendo inicialmente con Siadh, siendo al final identificado y tratado exitosamente con solución salina hipertónica y fludrocortisona.

Presentación del caso

Mujer de 65 años que llegó al servicio de urgencias de una clínica de Bogotá de mediana complejidad con alteración del estado de conciencia, reflejado en incoherencia del lenguaje de dos días de evolución y respuesta de

apertura ocular a estímulos verbales, obteniendo un Glasgow de 13/15; signos vitales estables (tensión arterial de 140/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 82 lpm, frecuencia respiratoria de 18 rpm) e hiponatremia severa (sodio de 110 mEq/L, valor de referencia 135–145 mEq/L) acompañada de hipocloremia (82 mEq/L, valor de referencia 95–110 mEq/L) y normocalcemia (3,91 mEq/L, valor de referencia 3,5–4,5 mEq/L). También se encontró una osmolaridad urinaria indirecta elevada de 525 mOsm/kg al utilizar la densidad urinaria del uroanálisis de ingreso que se encontraba en 1015 (el cálculo

se realizó mediante la fórmula $Osmu (mOsm/Kg) = (densidad\ orina\ (du) - 1.000) \times 35$) y una densidad urinaria directa de 266 mOsm/Kg, una medición de sodio urinario de 72 mEq/l y un ácido úrico en 3,4 mg/dl (rangos de referencia 3,5 –7,2 mg/dl) (tabla 1). Los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH en 0,98 mUI/L, valores de referencia entre 0,37 y 4,2 mUI/L) y cortisol AM (12 ug/dl, valores de referencia entre 4 a 17,6 ug/dl) descartaron al hipotiroidismo y al hipocortisolismo como causas de la hiponatremia.

Tabla 1. Resultados de pruebas diagnósticas realizadas en la paciente

Prueba diagnóstica	Valores de normalidad	Resultado del paciente	Interpretación
Niveles de sodio	135 - 145 mEq/l	110 mEq/l	Hiponatremia
Concentraciones urinarias de sodio	20 a 40 mEq/l	72 mEq/l	Concentraciones altas de sodio urinario
Osmolaridad urinaria	100 mOsm/kg	266 mOsm/kg	Osmolaridad urinaria elevada
Ácido úrico	3,5 a 7,2 mg/dl	3,4 mg/dl	Hipouricemia

Fuente: elaboración propia.

Sus familiares negaron la presencia de enfermedades de base, cuadros febriles recientes, diarrea o emesis, descartando causas comunes de hipovolemia. No hubo antecedentes farmacológicos de diuréticos ni antidepressivos. Con estos hallazgos, se sospechó de Siadh y se inició tratamiento con restricción hídrica, pero contrario a lo esperado, la condición de la paciente empeoró, lo que llevó al grupo tratante a reconsiderar el diagnóstico y a reconocer otros signos y síntomas de hipovolemia que hasta ahora habían pasado inadvertidos como la hemoconcentración (HTC al 45% y Hb de 16 gr/dL) y poliuria (promedio de tres a cuatro litros

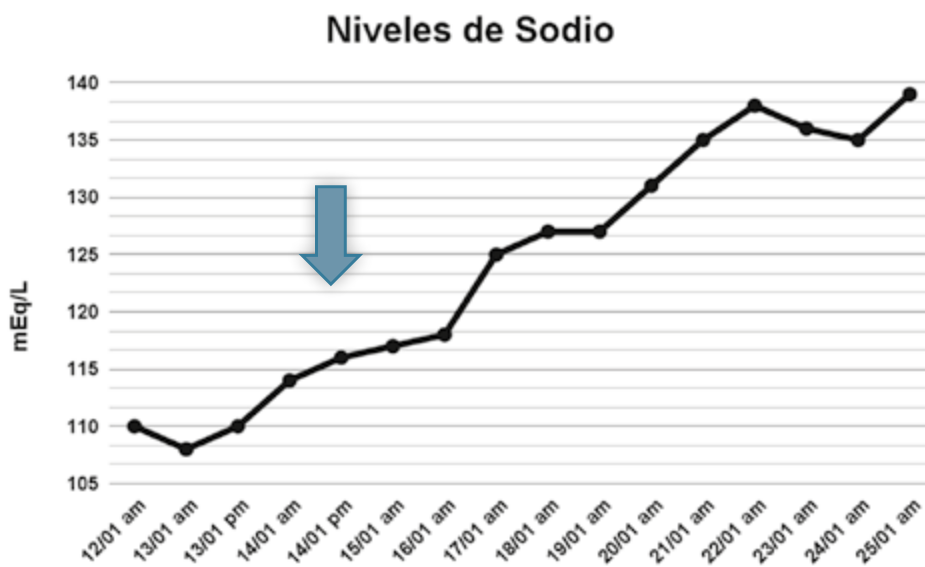
de orina en 24 horas), los cuales orientaron al diagnóstico de CPS (tabla 2). Se ajustó el tratamiento aumentando la administración de líquidos endovenosos isotónicos en asociación a bolos de solución hipertónica al 3% y fludrocortisona, lo que fue esencial para llevar a la paciente a niveles de seguridad (figura 1).

Adicional al manejo del trastorno hidroelectrolítico, se hicieron estudios en búsqueda de la etiología del síndrome de CPS, encontrando en la muestra de líquido cefalorraquídeo hiperproteorraquia, pleocitosis y cultivo positivo para infección por criptococosis, determinándose como el origen del CPS.

Tabla 2. Cuadro comparativo de criterios diagnósticos para CPS y Siadh

Criterios diagnósticos	CPS	SIADH
Volumen extracelular	↓	Normal o ↑
Balance hídrico	Negativo	Normal o ↑
Balance sódico	Negativo	Normal o ↑
Natriuresis	↑↑↑	↑
Azotemia/creatininemia	↑	Normal
PVC/PCP	↓	= o ↑
Uricemia	↓	↓
Kalemia	= o ↑	= o ↓

Fuente: adaptado de (5).

**Figura 1.** Niveles de sodio**Nota aclaratoria:** la flecha indica el inicio de tratamiento con fludrocortisona.**Fuente:** elaboración propia.

Discusión

El CPS es un síndrome poco estudiado, de presentación infrecuente caracterizado por hiponatremia hipovolémica, diuresis-natriuresis excesiva y un balance negativo de sodio (8).

Las dos hipótesis sobre la fisiopatología de este síndrome son: una disminución del tono simpático e interrupción de la afluencia del SNC, ya sea desde el encéfalo o de la médula espinal al riñón, disminuyendo el tono adrenérgico, lo

que a su vez disminuye la secreción de renina por los riñones, la biodisponibilidad de angiotensina II y aldosterona con la consecuente inhibición en la retención de sodio y agua; por otro lado, la segunda hipótesis que se encuentra mejor soportada en la literatura es la que asocia el daño intracraneal con alteraciones de las estructuras corticales y subcorticales, las cuales llevan a una mayor secreción del péptido natriurético cerebral y, por consiguiente, a la inhibición en secreción de renina favoreciendo la natriuresis (9).

Los cuadros de CPS suelen relacionarse con hemorragia subaracnoidea (HSA), sin embargo, también se asocian a cirugías o meningitis. La presentación de la paciente sugirió presencia de meningitis que fue comprobada con el cultivo del LCR, el cual mostró la presencia de criptococosis. Este hallazgo fue significativo dado que es poco frecuente en pacientes inmunocompetentes, con alrededor del 30% de casos según un estudio retrospectivo (10, 11). El hongo entra por el tracto respiratorio tras inhalación y puede diseminarse a SNC, pues allí se encuentran precursores para la actividad de la enzima lacasa, el principal factor de virulencia, que produce melanina para que el hongo sea menos susceptible a ataques como la fagocitosis o antifúngicos. La criptococosis neurológica puede causar varios síndromes, entre ellos la meningitis, caracterizada por cefalea, rigidez nuchal, hipertensión intracraneal y fotofobia (12, 13).

Se considera que la presión intracraneal aumentada durante la meningitis genera un incremento de la secreción del PNC en las neuronas del hipotálamo, como parte de un mecanismo de regulación central para controlar el volumen sanguíneo, la presión arterial y la composición de los electrolitos (8, 13). El PNC induce la natriuresis por su efecto directo a nivel tubular y su inhibición sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona, lo cual se traduce en la hiponatremia hipovolémica característica de estos pacientes (14).

El Siadh y el CPS tienen una presentación clínica similar, por ello es importante realizar una diferenciación, debido a que un tratamiento inadecuado puede agravar el estado del paciente. De esta manera, es necesario tener en cuenta los cuatro parámetros que orientan el diagnóstico diferencial de ambos síndromes (4) (tabla 3).

Si bien los anteriores signos pueden llevar a una diferenciación, es necesario que el paciente curse mínimo con dos de ellos para establecer el diagnóstico, esto se debe a que algunos de los criterios pueden verse alterados por factores externos. En el caso clínico presentado, la ausencia de uno de estos parámetros llevó a un diagnóstico inicial de Siadh, decisión que resultó en un tratamiento inadecuado con restricción hídrica que llevó a la paciente a niveles más bajos de sodio; por lo tanto, es fundamental revisar cada uno de los cuatro parámetros, centrándose en el seguimiento del balance hídrico para establecer la pérdida de agua y de electrolitos (sodio y cloro) a nivel sérico y renal. La documentación completa del gasto urinario y la medición temprana del sodio en orina son indispensables para el diagnóstico del CPS (4, 15).

La estrategia terapéutica debe enfocarse en tratar la enfermedad subyacente mientras se repone el volumen y se realiza la corrección de la hiponatremia de forma paralela (15, 18). En casos de hiponatremia leve a moderada se comienza con solución salina isotónica, la cual proporciona el líquido para el paciente hipovolémico mientras restaura las reservas de sodio, y para casos moderados a severos, se utiliza solución salina hipertónica al 3%.

El uso de la fludrocortisona como fármaco de manejo de la hiponatremia en el CPS ha sido valorado en la literatura por diferentes reportes de caso y un ensayo clínico aleatorizado (16, 18); asimismo, el Stroke Council of the American Heart Association recomienda el uso de fludrocortisona como fármaco para el manejo de la hiponatremia, siendo en la actualidad este medicamento usado en pacientes neurocríticos con CPS (17).

Esto debido al mecanismo de acción de la fludrocortisona, un esteroide adrenocortical activado por vía oral que imita la acción de la aldosterona (un mineralocorticoide), la cual actúa en el túbulo distal de la nefrona para facilitar la reabsorción de sodio e hidrógeno y promover la excreción de potasio, llevando a la disminución de la respuesta natriurética y previniendo la hiponatremia, interrumpiendo así la fisiopatología del CPS causante de un estado hipomineralocorticoide en la paciente (16, 17).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre SIADH y CPS

Parámetros	CPS	SIADH
Hipovolemia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotensión ▪ Mucosas secas ▪ Taquicardia ▪ Hipotensión ortostática 	Presente	Ausente
Evidencia paraclínica de deshidratación <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematocrito elevado ▪ Hemoglobina ▪ Albúmina sérica ▪ BUN 	Presente	Ausente
Balance hídrico	Negativo	Positivo o neutro
Pérdida de peso	Presente	Ausente*
Presión venosa central	< 6 cm de agua	> 6 cm de agua

*Se puede presentar ganancia de peso por retención de agua debido al efecto de la hormona antidiurética.

Fuente: adaptado de (4).

Conclusiones

El CPS es un síndrome de difícil diagnóstico, ya que en la literatura no se encuentra una explicación precisa de su fisiopatología y puede ser confundido con otros cuadros de hiponatremia como Siadh. Por esta razón, es necesario evaluar todos los parámetros indicados para realizar un adecuado diagnóstico diferencial y asimismo orientar su tratamiento. Este caso tuvo mayor complejidad dado que la causa del CPS fue una meningitis por criptococosis en una paciente inmunocompetente que no mostró los signos clásicos de hipovolemia, pero cuya evolución clínica permitió esclarecer el cuadro, llevando así al uso de fludrocortisona como tratamiento adicional, siendo esencial para mejorar la condición de la paciente, lo que sugiere que este medicamento sirve para el tratamiento de CPS refractario de origen infeccioso.

Financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero ni los autores para la elaboración o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D, Bade N, Sharif S. Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: failure of the volume

- approach and need for a new approach to hyponatremia. *J clin med.* 2014;3(4):1373-85. <https://doi.org/10.3390/jcm3041373>
- [2] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, *et al.* Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología.* 2017;37(4):370-80. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.021>
- [3] Castellanos L, Cárdenas L, Carrillo ML. Revisión hiponatremia. *Horiz Méd Lima.* 2016;16(4):60-71. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2016.v16n4.10>
- [4] Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, *et al.* Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front Neurosci.* 2019;13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01170>
- [5] Yee AH, Burns JD, Wijdicks EF. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin.* 2010;21(2):339-52. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.011>
- [6] Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(2):194-6. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007101118>
- [7] Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 my.-jun.;14(4):182-7. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(03\)00048-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(03)00048-1)
- [8] Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, *et al.* Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 1997;349(9047):245-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08093-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08093-2)
- [9] Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, *et al.* Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature. *Scand j trauma, resusc emerg med.* 2015;23(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0180-5>
- [10] Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, *et al.* Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;33(5):690-9. <https://doi.org/10.1086/322597>
- [11] Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Infectio.* 2012;16(3S). [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70038-3](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70038-3)
- [12] Colombo AC, Rodrigues ML. Fungal colonization of the brain: anatomopathological aspects of neurological cryptococcosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências.* 2015;87:1293-309. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140704>
- [13] Misra UK, Kalita J, Kumar M, Tripathi A. A study of atrial and brain natriuretic peptides in tuberculous meningitis and acute encephalitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(4):452-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0479>
- [14] Tobin G, Chacko AG, Simon R. Evaluation of NT-ProBNP as a marker of the volume status of neurosurgical patients developing hyponatremia and natriuresis: A pilot study. *Neurol India.* 2018 sept.-oct.;66(5):1383-8. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.241401>
- [15] Arieff AI, Gabbai R, Goldfine ID. Cerebral salt-wasting syndrome: diagnosis by urine sodium excretion. *Am J Med Sci.* 2017;354(4):350-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.007>
- [16] Gurnurkar S, Villacres S, Warner L, Chegondi M. Successful use of fludrocortisone in a child with refractory cerebral salt wasting syndrome: a case report and review of literature. *Cureus.* 2018;10(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.3505>

- [17] Manzanares W, Aramendi I, Langlois PL, Biestro A. Hiponatremias en el paciente neurocrítico: enfoque terapéutico basado en la evidencia actual. *Med Intensiva*. 2015;39(4):234-43. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.004>
- [18] Misra UK, Kalita J, Kumar M. Safety and Efficacy of Fludrocortisone in the Treatment of Cerebral Salt Wasting in Patients With Tuberculous Meningitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2018;75:1383-91. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2178>

EL POLLO

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



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



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



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



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



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



ESCANEE EL CÓDIGO QR Y ENCUENTRE DATOS DE INTERÉS CIENTÍFICO.



La grasa que contiene es **antiinflamatoria** y protege el corazón



Contiene **fósforo** que contribuye a la salud ósea



Se puede incluir en gran variedad de preparaciones



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



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



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

Conoce más en acomerpollo.com








FENAVI
Federación Nacional de
Avicultores de Colombia
Fondo Nacional Avícola



Página del residente

Hipoparatiroidismo primario con síndrome de Fahr como causa de epilepsia refractaria

Edwin Ronald Mora Garzón  ^{1,3}, Cesar Augusto Restrepo Valencia ^{1,3},
Cindy Paola Parra Santacruz ², Valentina Rodas Restrepo ^{1,3}

¹SES Hospital de Caldas, Manizales, Colombia

²Hospital Departamental Universitario Santa Sofía, Manizales, Colombia

³Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Cómo citar: Mora-Garzón ER, Restrepo-Valencia CA, Parra-Santacruz CP, Rodas-Restrepo V. Hipoparatiroidismo primario con síndrome de Fahr como causa de epilepsia refractaria. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e717. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.717>

Recibido: 15/Jul/2020

Aceptado: 20/Dic/2021

Publicado: 28/Dic/2021

Resumen


Introducción: el hipoparatiroidismo primario se caracteriza por niveles inadecuadamente bajos de hormona paratiroidea (PTH), lo cual conlleva un estado de hipocalcemia crónica que, de no corregirse, genera perturbaciones predominantemente de tipo neuromuscular.

Objetivo: se presenta un caso de una paciente con hipoparatiroidismo primario con el fin de mostrar sus características clínicas, criterios diagnósticos y patologías diferenciales. Se evidencia la importancia de un diagnóstico temprano y de un tratamiento oportuno que impacte en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

Presentación del caso: se presenta el caso de una mujer de 23 años con antecedente de epilepsia de difícil control desde los dos meses de edad, manejada con múltiples anticonvulsivantes, pero con persistencia de crisis convulsivas. En neuroimágenes de control realizadas a sus 22 años, se reportan calcificaciones ganglio-basales y frontales y es derivada a la consulta de Endocrinología para estudios. En los estudios de perfil fosfocálcico se evidenció hipocalcemia severa, hiperfosfatemia y PTH suprimida.

Discusión y conclusión: se realiza el diagnóstico de síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo primario, por lo que se instaura tratamiento con carbonato de calcio y calcitriol, lográndose control de los episodios convulsivos y finalmente suspensión de drogas anticonvulsivantes. Estos hallazgos sugieren incluir al hipoparatiroidismo primario como diagnóstico diferencial de pacientes con epilepsia refractaria.

Palabras clave: hipoparatiroidismo, hipocalcemia, convulsiones, epilepsia refractaria, ganglios basales hiperfosfatemia.

 **Correspondencia:** Edwin Mora Garzón, calle 48 # 25-71, SES Hospital de Caldas, Manizales (Caldas), Colombia.
Correo-e: endocrinologiaemg@gmail.com

Fahr syndrome with hypoparathyroidism causing refractory epilepsy

Abstract

Introduction: Primary hypoparathyroidism is characterized by inappropriately low or absent levels of parathyroid hormone (PTH) which leads to chronic hypocalcemia, and cause neuro-muscular disturbances predominantly.

Purpose: A case of a patient with primary hypoparathyroidism is presented in order to show its clinical characteristics, diagnostic criteria and differential pathologies. The importance of an early diagnosis and a timely treatment that has an impact on the prognosis and quality of life of the patients is evidenced.

Case presentation: We present the case of a 23 years old woman with history of drug resistant epilepsy that began at 2 months of age, she received multiple anticonvulsant drugs but seizures continue, at the age of 22 years old we documented basal ganglia and frontal calcifications. She was referred to endocrinology. Phosphocalcium profile studies showed severe hypocalcemia, hyperphosphatemia and suppressed PTH.

Discussion and conclusion: The diagnosis of Fahr syndrome associated with primary hypoparathyroidism was made. Therefore treatment with calcium carbonate and calcitriol was established, achieving control of seizures and finally suspension of anticonvulsant drugs. These findings suggest including primary hypoparathyroidism as a differential diagnosis in patients with refractory epilepsy.

Keywords: Hypoparathyroidism, Hypocalcemia, Seizures, Drug resistant epilepsy, Basal Ganglia Hyperphosphatemia.

Destacados

- El hipoparatiroidismo primario se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfatemia.
- En el síndrome de Fahr se presentan calcificaciones ganglio basales, probablemente por hiperfosfatemia crónica.
- Los síntomas dependen del tiempo de evolución, son de predominio neuromuscular y en casos severos pueden presentar convulsiones.
- El objetivo del tratamiento es el control sintomático, con metas de calcio de 8,0–8,5mg/dl, con suplementación con calcio y calcitriol y metas de fósforo menores a 6mg/dl.

Introducción

El hipoparatiroidismo primario es un síndrome caracterizado por niveles inapropiadamente bajos de hormona paratiroidea (PTH) que conduce a un estado de hipocalcemia e hiperfosfatemia. El diagnóstico debe sospecharse ante pacientes con hipocalcemia, siendo los síntomas predominantemente neuromusculares (parestias, calambres o espasmos musculares, prolongación del intervalo QT y, en casos severos, arritmias y convulsiones). Las convulsiones se han descrito hasta en un 70% de los pacientes con hipoparatiroidismo (1).

En esta insuficiencia de PTH se presenta una reducción en la resorción ósea con la consecuente disminución en la liberación de calcio por el hueso, también hay una reducción en la absorción de calcio a nivel intestinal ante la pérdida de la activación de la vitamina D por la PTH a nivel renal, llevando a la hipocalcemia. El otro efecto de la PTH a nivel renal es la fosfatúria, la cual se

pierde y lleva a su consecuente hiperfosfatemia (2–4).

Las calcificaciones del sistema nervioso central constituyen un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con crisis epilépticas recurrentes y secundarias con hipoparatiroidismo primario. Cuando estas calcificaciones se presentan en los ganglios basales se denomina síndrome de Fahr, término utilizado para causas secundarias, a diferencia de la enfermedad de Fahr. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de su desarrollo, se ha sugerido que la hiperfosfatemia crónica estaría involucrada (5, 6, 7, 9).

Se reporta un caso del síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo primario en una paciente adulta con epilepsia refractaria desde la infancia.

Presentación del caso

En el servicio de Endocrinología de un hospital de tercer nivel fue atendida una paciente

femenina de 23 años, derivada desde el Servicio de Neurología ante el reporte de calcificaciones ganglio-basales y frontales en RM cerebral simple.

Con antecedente de epilepsia desde los dos meses de edad, la paciente persistía con convulsiones pese al manejo con múltiples anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína,

lamotrigina). El examen físico fue normal, sin alteraciones cardiopulmonares ni neurológicas, sin signos de Chvostec y Trousseau, tampoco signos mucocutáneos de infección por *Candida* o de enfermedades por depósito. Se le realizó un electroencefalograma con actividad paroxística epileptiforme de localización frontal bilateral.

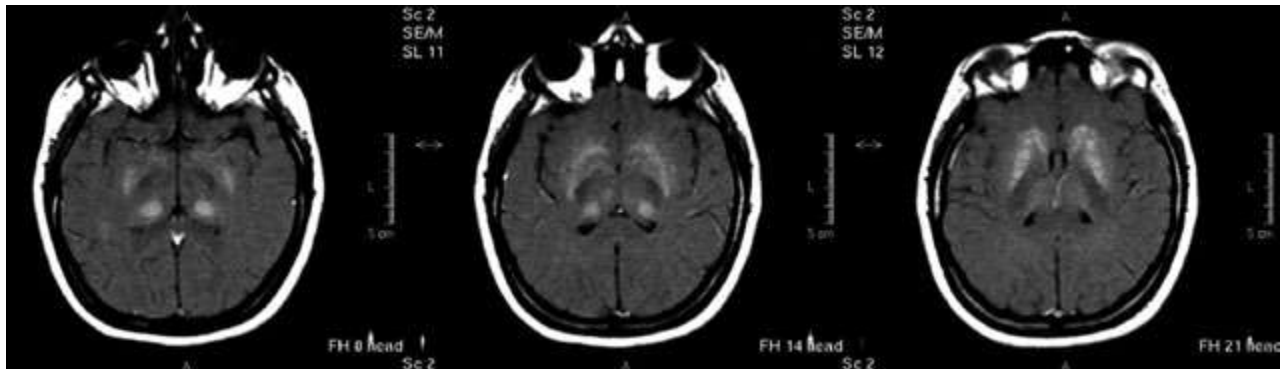


Figura 1. Resonancia magnética de encéfalo

Nota aclaratoria: corte axial, imagen potenciada en T1. Están marcadas las áreas hiperintensas que comprometen ganglios de la base, tálamo y coronas radiadas en forma bilateral.

Fuente: elaboración propia.

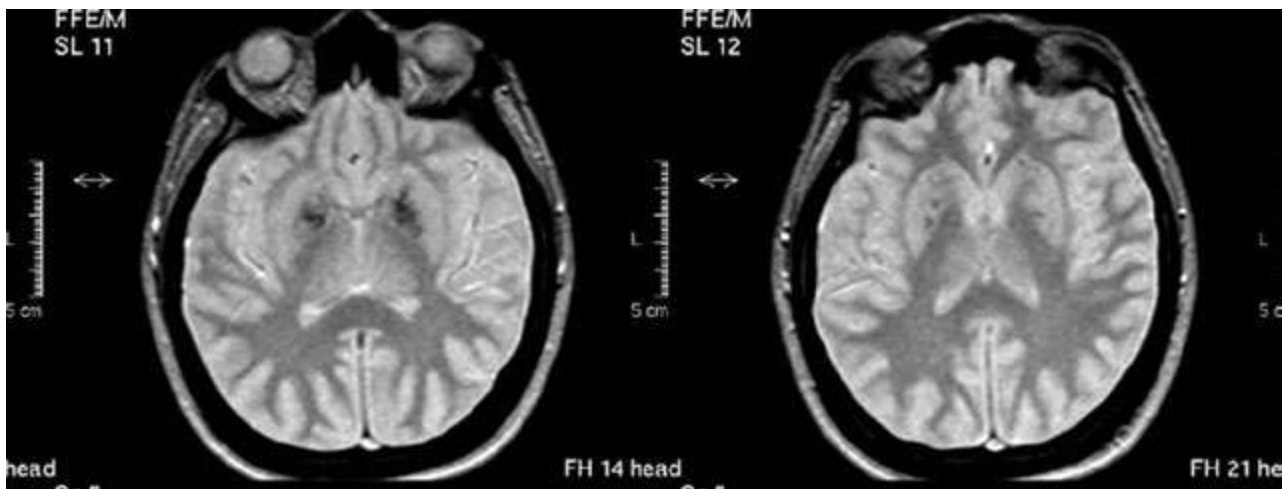


Figura 2. Resonancia magnética de encéfalo

Nota aclaratoria: imagen de susceptibilidad magnética, donde se evidencia la ausencia de sangrado, por lo que los hallazgos en T1, aunque son hiperintensos, no corresponden a sangrado y son compatibles con depósitos de calcio.

Fuente: elaboración propia.

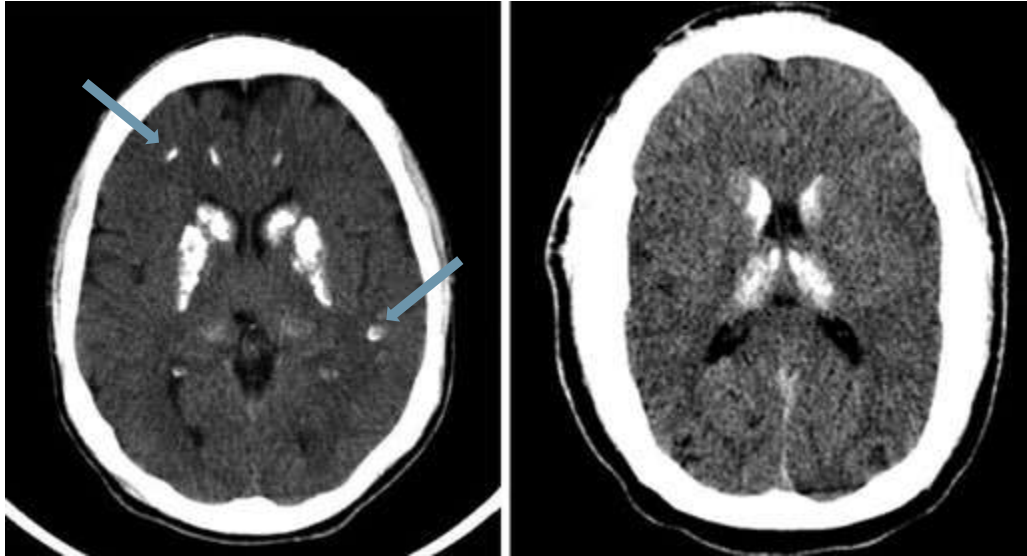


Figura 3. Tomografía de cráneo simple

Nota aclaratoria: se identifican múltiples calcificaciones ganglio-basales bilaterales comprometiendo el putamen, el núcleo caudado, los lóbulos frontales, los parietales, pero sin compromiso del cerebelo. El mesencéfalo, el sistema ventricular y el tallo estaban normales.

Fuente: elaboración propia.

Ante estos hallazgos se iniciaron estudios metabólicos que evidenciaron unos niveles de calcio colorimétrico de 5,4 mg/dl (8,4–10,2 mg/dl), albúmina de 4,2 g/dl, calcio corregido de 5,2mg/dl, PTH intacta de 11 pg/ml (15–65 pg/ml), fósforo de 6,6 mg/dl (2,5–4,5 mg/dl), magnesio de 1,4mg/dl (1,6–2,3), vitamina D25OH 39,5ng/ml (30–100), calciuria de 24h de 98 mg (esperado 4 mg/58 kg/24h = 232 mg), volumen urinario de 24h 1400 cc, creatinina de 1,0, sodio de 142, potasio de 4,2, TSH de 1,76, glicemia de 82, CT de 130, TGC de 104, HDL de 53, LDL de 56, leucocitos en 7000, hemoglobina de 13,5, plaquetas en 289.000, ALT de 30 (9–52) y AST de 25 (14–36).

Tampoco se encontraron alteraciones electrocardiográficas y se descartaron causas secundarias de hipoparatiroidismo con ecografía de tiroides, paratiroides y renal normales. Se decidió hospitalizar para ampliar los estudios y descartar secundarismo. Se comenzó el tratamiento y la suplementación con carbonato de calcio y calcitriol orales con mejoría de la calcemia y sin nuevos episodios convulsivos, se dio egreso con carbonato de calcio a 4200 mg/día y calcitriol

0,5 µg c/12h. En los controles ambulatorios se pudieron retirar los anticonvulsivantes sin presentar nuevas convulsiones.

Discusión

El hipoparatiroidismo primario es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia aproximada en Estados Unidos de 0,8/100.000 personas/año (10) que conlleva a un estado de hipocalcemia e hiperfosfatemia crónicas con sus consecuentes implicaciones clínicas. La severidad de los síntomas dependerá de la velocidad de instauración, predominando en la presentación aguda las alteraciones neuromusculares (mialgias, broncoespasmos), cardiovasculares (arritmias ventriculares, hipotensión refractaria), neurológicas (convulsiones tónico-clónicas, motoras focales o crisis de ausencia atípicas) y psiquiátricas (psicosis, depresión) (12, 13, 15), mientras en el curso crónico puede ir desde la ausencia de síntomas hasta el deterioro cognitivo significativo y síntomas extrapiramidales, debido a calcificaciones de los ganglios basales (13, 16, 17).

La hiperfosfatemia conduce a la aparición de calcificaciones de los tejidos blandos (4). Las calcificaciones ganglio-basales se han reportado entre un 21 y un 73% de los pacientes con hipoparatiroidismo, pudiendo afectar la corteza de forma simétrica, con mayor frecuencia en lóbulo frontal, sustancia blanca subcortical y cerebelo (4, 7, 15).

La enfermedad de Fahr se caracteriza por depósitos anormales de calcio en los ganglios basales, disfunción neurológica progresiva, convulsiones y alteraciones neuropsiquiátricas de carácter hereditario y no tiene un tratamiento efectivo, mientras que el síndrome de Fahr (SF) está asociado con otras enfermedades, principalmente hipoparatiroidismo, y puede ser controlado tras corregir la causa primaria (18). Nuestra paciente, al presentar una hipocalcemia crónica, se manifestó con convulsiones refractarias al manejo anticonvulsivante y calcificaciones ganglio-basales y frontales asociadas a la hiperfosfatemia crónica.

La principal causa de hipoparatiroidismo es el daño del tejido glandular como complicación de una cirugía anterior de cuello, lo que representa el 75% de las causas de hipoparatiroidismo; la siguiente causa adquirida más frecuente en adultos es el hipoparatiroidismo autoinmune, el cual puede estar aislado o comprometer otras glándulas.

Las otras causas restantes de hipoparatiroidismo adquirido son secundarias a una variedad de trastornos raros por infiltración, como la enfermedad metastásica o la sobrecarga de hierro o cobre o secundarias a radiación con daño del tejido paratiroideo (10). También están las causas genéticas de importante relevancia en pacientes sin antecedente quirúrgico, donde se encuentran desde trastornos en el desarrollo de las glándulas paratiroideas o de la síntesis de la PTH, como en mutaciones del gen de la PTH, ADN mitocondrial o de receptores sensores de calcio (CaSR), el cual regula la reabsorción tubular de calcio según la concentración extracelular (11) y donde sus mutaciones producen una hipocalcemia familiar con formas autosómicas dominantes (2) donde hay hipocalcemia, PTH baja, hiper calciuria e hiperfosfatemia (11). Estos pacientes pueden ser asintomáticos y diagnosticarse en la adultez o presentar convulsiones, principalmente durante

episodios febriles e infecciosos (4, 11), en nuestro caso, no existe hiper calciuria ni historia familiar de hipocalcemia, no obstante, no se pudo realizar un análisis genético que permitiera descartar esta alteración (11).

Otras etiologías de hipoparatiroidismo se consideran un diagnóstico de exclusión (2, 4, 10, 12), como aquellos asociados a insuficiencia suprarrenal y candidiasis o como parte del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (2, 4). En nuestra paciente no había alteraciones de la vitamina D, ni enfermedad renal y se consideró un hipoparatiroidismo primario al descartarse las causas secundarias.

Conclusiones

Dentro del abordaje diagnóstico no solo se deben tener en cuenta los niveles de calcio, la PTH o el fósforo séricos, sino también descartar la hipomagnesemia asociada (2, 12, 13), sin embargo, aunque la paciente tenía un nivel levemente disminuido, esto no explicaría la hipocalcemia e hiperfosfatemias crónicas (14).

En Colombia, encontramos un reporte de una paciente de 41 años, quien ingresó con diagnóstico de crisis parciales, sin mejoría con anticonvulsivantes, asociada a alteraciones neuropsiquiátricas, encontrándose un SF con mejoría tras la corrección del calcio (19), evidenciando la amplia presentación clínica del SF, por lo que debe ser considerado como diferencial en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas, y de un hombre de 31 años con convulsiones tónico-clónicas, pérdida de agudeza visual, con cambios comportamentales e hipoparatiroidismo primario (15). Con estos casos se tenía en común la presencia del SF, sin mejoría con anticonvulsivantes, pero la presentación clínica de nuestra paciente fue diferente, al tener únicamente convulsiones y sin otros síntomas asociados, lo que dificultó el diagnóstico.

El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas de la hipocalcemia y consiste en iniciar suplementación con calcio y calcitriol, con metas de calcemia entre 8,0–8,5 mg/dL (20); sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes pueden llegar a sufrir deterioro renal

o nefrocalcinosis con esta terapia de no lograrse una óptima suplementación, otra posibilidad de tratamiento en casos refractarios o requerimiento de altas dosis de suplementación es la PTH humana recombinante (3, 4). Las metas son: para el fósforo mantenerlo menor a 6 y del magnesio en rangos de normalidad con un producto fosfocálcico menor a 55 mg/L, para evitar la calcifilaxis y la hipercalcemia (metas < 300 mg/24h) que en caso de presentarse requeriría manejo con tiazidas (20).

En conclusión, aunque el hipoparatiroidismo primario no ha sido una de las etiologías a considerar inicialmente en el enfoque de pacientes con epilepsia al ser una enfermedad con baja prevalencia(4), debe tenerse en cuenta en casos refractarios, realizar el perfil fosfocálcico y buscar cambios ganglio-basales ante la posibilidad de encontrar un síndrome de Fahr, para iniciar un manejo temprano e impactar sobre la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes (7).

Financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero ni los autores para la escritura o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Bindu M, Harinarayana C. Hypoparathyroidism: A rare treatable cause of epilepsy – Report of two cases. *Eur J Neurol.* 2006 jul.;13(7):8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01287.x>
- [2] Rodríguez-Jiménez C, Guadalix S, Sánchez R. Hiperparatiroidismo primario e hipoparatiroidismos. *Med.* 2012 sept. 1;11(16):951–60. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70410-9](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70410-9)
- [3] Tabacco G, Bilezikian J. New Directions in Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):901–15. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.013>
- [4] Cianferotti L, Marcucci G, Brandi M. Causes and pathophysiology of hypoparathyroidism. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):909–25. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.07.001>
- [5] Gafni R, Collins M. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800213>
- [6] Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol.* 2012 ag.;77(2):200–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x>
- [7] Lee Y, Park S, Kim Y, Park K, Kim I, Park J, *et al.* A Case of Seizure Revealing Fahr’s Syndrome with Primary Hypoparathyroidism. *Am J Case Rep.* 2018;19:1430–3. <https://doi.org/10.12659/AJCR.913382>
- [8] Perugula M, Lippmann S. Fahr’s Disease or Fahr’s Syndrome? *Innov Clin Neurosci.* 2016;13(7–8):45–6.
- [9] Kim K, Lee W, Na Jy, Lee J. Fahr’s Syndrome Presenting with Recurrent Epileptic Seizures. *J Korean Epilepsy Soc.* 2010;14(1):27–30.
- [10] Clarke B, Brown E, Collins M, Jüppner H, Lakatos P, Levine M, *et al.* Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284–99. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
- [11] Hendy G, Guarnieri V, Canaff L. Calcium-Sensing Receptor and Associated Diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2009;89(C):31–95. [https://doi.org/10.1016/S1877-1173\(09\)89003-0](https://doi.org/10.1016/S1877-1173(09)89003-0)
- [12] Vela-Desojo A, Pérez G, Grau G, Aguayo A, Rodríguez A, Rica I. Hipoparatiroidismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;4(supl): 120–6.

- [13] Maeda S, Fortes E, Oliveira U, Borba V, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:664-73. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000400012>
- [14] Astor M, Løvås K, Wolff AS, Nedrebø B, Bratland E, Steen-Johnsen J, *et al.* Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. *Endocr Connect.* 2015;4(4):215-22. <https://doi.org/10.1530/EC-15-0066>
- [15] Román A, Osorio M, Latorre G, Gutiérrez J, Builes C. Hipoparatiroidismo primario asociado a convulsiones. *Acta Med Colomb.* 2013;38(3):186-92. <https://doi.org/10.36104/amc.2013.60>
- [16] Román-González A, Zea-Lopera J, Londoño-Tabares S, Builes-Barrera C, Sanabria A. Pilares para el enfoque y tratamiento adecuado del paciente con hipoparatiroidismo. *Iatreia.* 2018;31(2):155-65. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v31n2a04>
- [17] Rastogi R, Beauchamp N, Ladenson P. Images in clinical endocrinology: Calcification of the basal ganglia in chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1476-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021804>
- [18] Saleem S, Aslam H, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, *et al.* Fahr's syndrome: Literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-156>
- [19] Cassiani-Miranda CA, Herazo-Bustos M, Cabrera-González A, Cadena-Ramos I, Barrios-Ayola F. Psicosis asociada con síndrome de Fahr: informe de un caso. *Rev Colomb Psiquiat.* 2015;44(4):256-61. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.03.006>
- [20] Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback D, Sitges-Serra A, Van Biesen W, *et al.* European Society of Endocrinology clinical guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>

Historia de la Endocrinología

Claude Bernard y las claves para un método de hallazgos serendípicos en los descubrimientos científicos

Orlando Mejía Rivera ¹

¹Programa de Medicina, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Cómo citar: Mejía-Rivera O. Claude Bernard y las claves para un método de hallazgos serendípicos en los descubrimientos científicos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e727.
<https://doi.org/10.53853/encr.8.4.727>

Recibido: 15/Nov/2021

Aceptado: 10/Dic/2021

Publicado: 27/Dic/2021


Resumen

Propósito: el propósito de la presente investigación es entender el valor epistemológico de la obra de Claude Bernard sobre un contexto actual, donde la serendipia científica permite desprenderse de ideas y teorías que se creían válidas para lograr encontrar respuesta a problemas que no han podido ser resueltos hasta el momento.

Contenidos: el contenido explica la vida del autor y describe los hechos que lo llevan al quehacer médico, luego se reflexiona sobre los experimentos más notorios y que permitieron avances en el mundo, tales como, por ejemplo, el descubrimiento de la glucogénesis animal.

Contribuciones: este texto es un aporte a los científicos y médicos actuales que buscan nuevas maneras de descifrar ciertos problemas que todavía no han podido ser resueltos. Los conceptos de serendipia científica, descubrimientos científicos y hallazgos por medio de la experimentación a través de la historia, permiten ser una fuente de inspiración para las nuevas generaciones de investigadores.

Palabras clave: ciencia, curare, historia de la Endocrinología, investigadores, metodología, serendipia, serendipia científica.

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

Claude Bernard and the keys to a method of serendipitous findings in scientific discoveries

Abstract

Purpose: The purpose of this research is to understand the epistemological value of Claude Bernard's work in a current context, where scientific serendipity allows one to get rid of ideas and theories that were believed to be valid to find answers to problems that could not be solved. Until now.

Contents: The content explains the life of the author and describes the facts that lead him to medical work, then reflects on the most notorious experiments that allowed advances in the world, such as, for example, the discovery of animal glycogenesis.

Contributions: This text is a contribution to current scientists and doctors who are looking for new ways to decipher certain problems that have not yet been resolved. The concepts of scientific serendipity, scientific discoveries, and findings through experimentation throughout history, allow it to be a source of inspiration for new generations of researchers.

Keywords: Science, curare, history of Endocrinology, researchers, methodology, serendipity, scientific serendipity.

Destacados

- Bernard reconoció la presencia del azar, la intuición y la imaginación creadora como otros elementos esenciales en la experimentación científica.
- De alguna manera, el evento inesperado permite al investigador la ampliación de sus límites conceptuales y la posibilidad de imaginar lo que no había sido pensado antes.
- Las claves para desarrollar un método de hallazgos serendípicos en los descubrimientos científicos permiten reconocer y construir patrones de comportamiento en los investigadores.

Introducción

La obra científica de Bernard es descomunal y se pueden encontrar, por lo menos, diez descubrimientos de primer orden que modificaron las teorías existentes acerca del metabolismo de los azúcares, los procesos de digestión y asimilación de alimentos, las funciones del páncreas y del hígado y la regulación vasomotora del sistema simpático.

Además, fue precursor de la toxicología moderna con sus investigaciones del veneno curare y de la intoxicación por monóxido de carbono; fundador de la Endocrinología, al ser el primero en descubrir y definir que existían "secreciones internas" de algunos órganos, luego mejor conocidos como glándulas; también fue el primero en conceptualizar la existencia de un "medio interno" fisiológico conformado por la sangre, las secreciones, la temperatura, etcétera, que estaba en contacto con el "medio externo" y que de esta relación surgía la comprensión de la salud, la enfermedad, la vida y la muerte de los seres vivos animales, incluyendo, por supuesto, al ser humano.

Otro aporte esencial de Claude Bernard en el campo de las ideas científicas fue la escritura

de su libro *Introducción al estudio de la medicina experimental* (1765), redactado en la convalecencia de una enfermedad, donde sistematiza y reflexiona sobre la manera en cómo él había logrado tanto éxito en sus propios experimentos de laboratorio y, quizá sin proponérselo, termina creando una auténtica y profunda obra de metodología científica y epistemología, que aún en la actualidad tiene vigencia (1).

Materiales y métodos

En esta obra, Bernard revela su método de investigación y da ejemplos de su aplicación en problemas concretos que él resolvió. Para mi sorpresa, encontré que en la mayoría de sus descubrimientos existían componentes serendípicos de distintos tipos y que se podían intentar clarificar estos hallazgos como la consecuencia de sus patrones teóricos de investigación. A continuación, presento el resultado de esta propuesta de lectura del libro de Bernard, la cual me ha permitido establecer algunas claves para esbozar un método de hallazgos serendípicos en la ciencia.

- 1- Serendipia como hecho natural (azar encontrado).
- 2- Serendipia como evento buscado (azar provocado).
- 3- Serendipia como resultado experimental equivocado (azar en el laboratorio)..

1- Serendipia como hecho natural (azar encontrado)

Claude Bernard refiere que un día le llevaron a su laboratorio unos conejos del mercado, los pusieron sobre la mesa de trabajo y de manera inesperada varios de ellos se orinaron al mismo tiempo. De forma inmediata, le llamó la atención que la orina era clara y ácida, lo cual no era lógico pues los conejos eran herbívoros y en ellos la orina se presentaba turbia y alcalina, por lo que intuyó que: "esta observación de acidez en la orina de los conejos me dio la idea de que dichos animales tenían que estar en el estado de nutrición de los carnívoros. Supuse que probablemente no habían comido en mucho tiempo y que el ayuno los había transformado en verdaderos animales carnívoros que viven de su sangre" (2).

Luego, el autor realizó el experimento de dar hierba a los animales y a los minutos la orina era turbia y alcalina. Demostró, entonces, que todos los animales en ayuno utilizaban su propia carne y la orina de los herbívoros era igual, en esta situación, a la de los carnívoros. Este descubrimiento sería muy importante para comprender, en el futuro inmediato, los procesos de digestión y asimilación de las proteínas, los carbohidratos y los azúcares.

Al hacer las autopsias de los conejos alimentados con carne observó otro hecho casual: los quilíferos blancos y lechosos eran visibles en la porción inferior del duodeno, a unos 30 cm debajo del píloro, a diferencia de los perros cuyos quilíferos se visualizan en la primera porción del duodeno. Fue cuando comprendió que en los conejos el conducto pancreático desembocaba más abajo y estableció la relación de que el jugo pancreático podía ser el responsable de la emulsificación de las grasas y de su posterior absorción.

La comprobación de esta idea preconcebida lo llevó a descubrir que el páncreas era, en realidad, un complejo órgano que intervenía en

el metabolismo alimenticio y no una glándula elemental de secreción simple como la salival, que hasta ese momento era la teoría fisiológica predominante.

Una pregunta es pertinente en el caso descrito: ¿por qué Claude Bernard, que no estaba pensando ni investigando dicho problema cuando vio orinar a los conejos, de manera inmediata recordó ese conocimiento previo y lo contrastó con el hecho casual que no era compatible con la teoría existente? Y luego le sucedió lo mismo con la otra observación realizada en las autopsias de los conejos.

La respuesta se encuentra dispersa en varios fragmentos del libro del autor, para él la observación de un hecho casual es, la mayoría de las veces, lo que lleva al investigador a una idea que no había sido pensada antes, pues si fuese así lo observado sería lo esperado y no lo inesperado. Es decir, estar atento a observar hechos que no son explicables con el conocimiento que se posee es, precisamente, lo que conduce al investigador a imaginar una idea o una hipótesis que antes no había sido pensada ni por él ni por otros.

Lo anterior es sistematizado por Bernard al plantear que existen dos puntos de partida para realizar una investigación experimental: la primera es una observación y la segunda es una hipótesis o una teoría. En relación con el primer punto afirma: "Las ideas experimentales frecuentemente son fruto del azar, con la ayuda de alguna observación casual. Nada es más común y este es, realmente, el modo más sencillo de comenzar un trabajo científico" (2).

Acá él reconoce lo común del hallazgo serendípico y la presencia casi constante del azar al comienzo del proceso investigativo. Por tanto, se comprende su observación del evento accidental de los conejos y la importancia que le dio hasta concebir una nueva hipótesis. Para él, encontrar hechos inesperados es una posibilidad que debe poseer el investigador en todos los momentos de su trabajo, independiente de que estos eventos no tengan relación con las investigaciones que se estén haciendo en ese instante.

Es algo así como tener la disposición mental para estar a la espera de hechos inusuales y accidentales, que al ser detectados nos pueden

generar nuevas ideas e hipótesis. Además, Bernard relaciona este primer encuentro de los eventos inesperados con la presencia de un sentimiento intuitivo que engendra la idea a priori, la cual será desarrollada luego por la razón y la lógica, transformada en una hipótesis y esta, a su vez, corroborada o rechazada después de los experimentos.

La aceptación, por parte del investigador, del azar como hecho natural que siempre está en potencia de ser revelado e interpretado con una nueva visión teórica, genera serendipias de tipo clásico, como los ejemplos descritos en el experimento con los conejos.

2- Serendipia como evento buscado (azar provocado)

En 1845, Pelouze le dio a Bernard una cantidad apreciable de curare, sustancia tóxica traída de América, la cual todos sabían que era un veneno que producía la muerte cuando se introducía debajo de la piel, pero nadie sabía cómo. Bernard tampoco tenía idea del mecanismo tóxico del curare y decidió hacer experimentos para ver si sucedía algún hecho que le sugiriera una hipótesis. Utilizó ranas envenenadas y luego les realizó autopsias, y tanto los músculos del corazón, como la sangre y la contractilidad muscular periférica se encontraban normales.

Entonces observó por casualidad algo adicional: aunque el sistema nervioso tenía una apariencia anatómica normal, al estimular los nervios motores estos no producían la contracción de los músculos. Verificó varias veces este hecho y pudo concluir que: "el curare causa la muerte por destrucción de todos los nervios motores, sin afectar los sensitivos" (2).

En 1846, decidió también hacer experimentos sobre la intoxicación con monóxido de carbono, cuya causa era totalmente desconocida y Bernard, una vez más, no tenía una idea preconcebida del mecanismo de envenenamiento. Utilizó un perro y en la autopsia observó un hecho que le llamó la atención de forma inmediata: el color de la sangre era escarlata, tanto en las arterias como en las venas. A partir de este hallazgo concibió la idea de que el color era debido a una gran cantidad de oxígeno y que el monóxido quizá impedía que el

oxígeno se transformara en ácido carbónico en los capilares. Trató entonces de liberar el oxígeno de arterias y venas y no lo logró. De allí concluyó que su idea preconcebida era falsa y se preguntó qué podía haber ocurrido con el oxígeno de la sangre.

Luego pensó que tal vez el monóxido de carbono había desplazado al oxígeno de la sangre, hizo entonces experimentos colocando la sangre en medios artificiales y, finalmente, logró establecer que: "el monóxido de carbono, al desplazar al oxígeno que había expulsado de la sangre, permaneció químicamente combinado en esta y no podía ser desplazado ya por el oxígeno ni por los otros gases" (2). Por tanto, la muerte se producía por anoxia tisular.

En los dos ejemplos anteriores, Bernard no poseía como punto de partida de la investigación ni una observación, ni una hipótesis o teoría, sin embargo, sabía que si iniciaba los experimentos se encontraría con un hecho o un evento inesperado que, a lo mejor, le sugeriría una idea y luego una hipótesis de trabajo. A lo anterior lo denominó Bernard como "experimentos para ver".

A continuación se presenta en detalle su reflexión (2) acerca de este método de investigación:

"Si el tema (a investigar) es totalmente oscuro e inexplorado, los fisiólogos no deben temer actuar un poco al azar, con el fin de tratar de pescar en aguas revueltas. Esto significa decir que, en medio de las alteraciones funcionales que producen, pueden esperar que surjan algunos fenómenos imprevistos que orienten su investigación" (2).

"Tales experimentos a tientas muy comunes en fisiología y terapéutica a causa del complejo y atrasado estado de estas ciencias, pueden ser llamados experimentos para ver, porque están destinados a hacer surgir una primera observación, invisible e indeterminada, pero cuya aparición puede sugerir una idea experimental y abrir un camino a la investigación" (2).

"Hay casos, por lo tanto, en que experimentamos sin tener una idea probable que verificar; sin embargo, los experimentos en este caso están igualmente destinados a inducir una observación, solo que la induce con el propósito de hallar una idea que

implique un camino posterior para seguir en la investigación. En consecuencia, podemos decir que el experimento es una observación inducida con el objeto de hacer nacer una idea" (2).

Aquí Bernard está proponiendo con sus "experimentos para ver" una metodología clara para realizar descubrimientos serendípicos, pues estos pretenden hacer surgir una "primera observación, invisible e indeterminada"; es decir, son experimentos "buscando el azar" para ver si nos permiten observar un hecho, que no sabemos cuál es, pero que por lo inesperado nos puede llamar la atención, sugerir una idea experimental y abrir un nuevo camino a la investigación.

Es, aunque parezca paradójico, un método de provocar el azar, e implica el reconocimiento de un elemento de indeterminación en todo proceso investigativo, que una vez reconocido se puede convertir en el punto creativo de un novedoso diseño experimental.

Por supuesto, ese "elemento indeterminado" está dado por el reconocimiento de la posibilidad del azar como hecho valioso en el experimento y no debe confundirse con la refutación de la idea del determinismo biológico que defendió con vehemencia Bernard en contra de los vitalistas. Es decir, para Bernard si se realiza un experimento varias veces en las mismas condiciones y con procedimientos iguales, los resultados siempre serán idénticos. El azar puede llevar a modificar los resultados de un experimento, porque con él cambian las condiciones de la investigación, pero al incorporar ese evento casual a los procedimientos del nuevo experimento el resultado se repetirá. De alguna manera, el evento inesperado permite al investigador la ampliación de sus límites conceptuales y la posibilidad de imaginar lo que no había sido pensado antes.

El propio Bernard, en otra parte de su obra (2), reconoce que la idea experimental *a priori* es el resultado de "una especie de presentimiento de la mente" y que poseemos una intuición de la existencia de las leyes de la naturaleza, aunque no conocemos sus formas y para eso son los experimentos que nos permiten reconocerlas y visualizarlas. Ahora bien, esta intuición en las ideas experimentales siempre está estimulada por

la observación y la ejecución de los experimentos y no se debe pensar que Bernard haya querido plantear la existencia de ideas experimentales innatas, sino todo lo contrario, él fue explícito en negar el innatismo en los procesos de investigación científica.

El azar buscado en los experimentos para ver es un método que produce serendipias del tipo pseudoserendipia de predominio consciente, pues se descubre algo que se estaba buscando, pero que no se sabía cómo buscar hasta que se provoca el hecho inesperado que estimula la idea experimental *a priori* en el investigador.

3- Serendipia como resultado experimental equivocado (azar en el laboratorio)

En 1843, Bernard decidió realizar un experimento a partir de una hipótesis reconocida por la comunidad científica como la más plausible: se consideraba que el azúcar en los animales ingresaba por la dieta y que, a diferencia de las plantas, los animales no producían azúcar. Entonces debía existir un órgano que destruyera el azúcar y para Bernard este era probablemente el pulmón y la destrucción del azúcar se daba por un fenómeno de combustión.

Comenzó a realizar autopsias en animales sometidos a dietas ricas en azúcar y como método comparativo en aquellos que no recibían ninguna cantidad de azúcar en su alimentación. Para sorpresa del investigador, encontró resultados erróneos en relación con la teoría existente, pues las autopsias hechas a los animales con dietas sin azúcar mostraban, de manera evidente, la presencia de azúcar en la sangre y en la mayoría de los órganos, en especial en el hígado.

Entonces, en lugar de desechar esos resultados que no eran compatibles con la teoría, comprendió que esta era falsa y decidió abandonarla, pues para él era claro que: "cuando hallamos un hecho que contradice una teoría imperante, tenemos que aceptarlo y abandonar la teoría aun cuando esté apoyada por grandes nombres y aceptada generalmente" (2). Esta actitud lo condujo a postular que no solo no existía un órgano para destruir el azúcar, sino que el azúcar se producía en todos los animales, independiente de su dieta.

Experimentos posteriores midiendo el azúcar hepático de animales en el momento de la muerte y a las 24 horas le permitieron demostrar que el azúcar se aumentaba luego de la muerte del animal y que era en el hígado donde se producía en la variedad de glucógeno hepático. Este descubrimiento lo condujo a uno de sus mayores aportes científicos: demostró la existencia del proceso de glucogénesis animal.

En 1852, Bernard decidió comprobar mediante un experimento la siguiente teoría: el sistema nervioso regulaba la temperatura e intervenía en los procesos de nutrición celular. Si se cortaban los nervios simpáticos que aumentaban la combustión sanguínea, la parte corporal se enfriaría y se presentaría una vasoconstricción en dicha zona.

El autor diseñó una técnica donde cortó el simpático cervical de un conejo y esperando ver el enfriamiento y la vasoconstricción de la oreja, del mismo lado, observó lo contrario; es decir, un resultado equivocado frente a la teoría. La oreja se puso caliente y presentó vasodilatación. Casi ocho años tuvo presente este resultado en apariencia erróneo e inesperado, hasta que logró comprender la función vasomotriz del sistema simpático y que era esta la que determinaba la temperatura del área corporal.

Los dos ejemplos anteriores son parte de los descubrimientos serendípicos que nacen de aparentes fracasos experimentales al tratar de demostrar una hipótesis o teoría previa y que al ser considerados inesperados e interpretados como erróneos son desechados o ignorados por muchos científicos, pero no por Bernard, quien tenía como principio reconocer la realidad del hecho, la posible falsedad de la teoría y la necesidad de concebir, entonces, una nueva donde ese resultado experimental tuviese una explicación lógica. Por tanto, para él ningún experimento fracasaba, ya que si no resultaba lo esperado implicaba que se tenía una teoría previa falsa o inexacta. De allí su actitud de observar los resultados del experimento sin la carga teórica con que había iniciado la investigación, o dicho de otra manera, él defendía que se iniciara el experimento con una idea preconcebida a priori y una hipótesis, pero al observar los resultados no

debía estar presente esa idea preconcebida, pues ella podía alterar la observación y la interpretación de los hechos encontrados.

Paul Bert, discípulo de Bernard, recordaba que en el laboratorio y durante los experimentos:

“Al contrario de la mayoría de los investigadores científicos, que son una especie de sonámbulos que solo ven lo que buscan y lo que está en el camino de sus ideas; sus ojos están fijos en un punto y no pueden percibir lo que se encuentra aparte de dicho punto, y mucho menos lo que aparece de improviso. Claude Bernard parecía tener ojos en torno de toda la cabeza. (...) Los estudiantes quedaban asombrados cuando le veían indicar fenómenos evidentes que solo él había visto. Descubría cómo respiraba” (2).

La metáfora de “tener ojos en torno de toda la cabeza” recuerda la reciente reflexión de Robert L. Goldemberg, quien analizando casos de serendipia en la investigación dermatológica, producto de resultados inesperados en los experimentos, refirió que los científicos que habían logrado estos hallazgos serendípicos se caracterizaban por no tener “una visión de túnel” al momento de realizar la investigación y, por ello, no eran como aquellos que frente a los mismos eventos inesperados, los habían desechado “como los caballos vendados, imperturbables; o como los burros corriendo tras la zanahoria sin darse cuenta de otras cosas y detalles que pueden resolver el problema buscado” (3).

Bernard insiste en que hay que escuchar a la naturaleza, acomodar la teoría a los hechos y no los hechos a la teoría, pero también explorar ideas preconcebidas que a veces son imposibles de ser aceptadas por las teorías dominantes en la comunidad científica. De igual manera, rechaza el valor epistemológico de los resultados negativos frente a un solo resultado positivo y nos enseña que ningún resultado experimental debe ser considerado equivocado, a no ser que se demuestren deficiencias de procedimiento inadvertidas en la repetición de los experimentos.

La serendipia como resultado experimental equivocado en relación con la hipótesis o la teoría que orientó la investigación es del tipo de la serendipia clásica en general, porque esos hechos valorados de manera positiva conducen

al investigador a otros marcos conceptuales inexplorados que no se estaban buscando porque, a lo mejor, no se habían imaginado antes.

Conclusiones

En síntesis, creo que esta lectura de una metodología serendípica, implícita en el clásico *Introducción al estudio de la medicina experimental*, demuestra que al lado de las interpretaciones usuales que se han hecho del libro de Claude Bernard, orientadas a mostrar el rigor y la influencia positivista de Comte y la presencia racionalista de las enseñanzas del *Discurso del método* de Descartes, también revela que Bernard reconoció la presencia del azar, la intuición y la imaginación creadora como otros elementos esenciales en la experimentación científica.

De allí el acierto de Pedro Laín Entralgo al comprender que en la vida y la obra de Bernard se encontraba un romántico y un positivista unidos en la altruista búsqueda de la verdad científica, pues al contrario de lo que se piensa, refiere Laín que: "No se excluyen ni se oponen el romanticismo y el positivismo" (4). De hecho, el mismo Bernard refiere en varios pasajes de su obra que la ciencia, la religión y la filosofía son estados humanos simultáneos y que nunca uno solo de ellos se desarrollará a expensas de los otros. La contemporaneidad de esta reflexión es sorprendente.

Las claves para desarrollar un método de hallazgos serendípicos en los descubrimientos científicos permiten reconocer y construir patrones

de comportamiento en los investigadores, las cuales se presentan en los distintos casos de serendipia científica que se encuentran en la historia de la ciencia y también en las investigaciones vigentes en diferentes campos del conocimiento. Utilizar de esta forma la obra de Bernard es darle una contextualización actual que la renueva en su valor epistemológico.

Financiación

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

Conflictos de interés

El autor declara que no tuvo conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Referencias

- [1] Ardila E. Claude Bernard y la medicina experimental. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2015;2(3):e96. <https://doi.org/10.53853/encr.2.3.96>
- [2] Bernard C. *Introducción al estudio de la medicina experimental*. Buenos Aires: El Ateneo; 1959. 190 p.
- [3] Goldemberg R. Serendipity. (Interesting results of dermatology research). *Drug # Cosmetic Ind.* 1990 my.;146(5):456-7.
- [4] Entralgo PL. *Grandes médicos*. Barcelona, España: Salvat Editores; 1961. 264 p.

Política editorial

Enfoque y alcance

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

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

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

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

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

Generalidades del proceso de publicación

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

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

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

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

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

autoarchivo en la versión final de los artículos publicados, no obstante, se recomienda siempre incluir la referencia completa en el repositorio que se archive, con el respectivo doi del artículo.

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

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

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

Ética

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

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

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

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

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.

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 atención 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

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

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

Sometimiento

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

1. **Política editorial.** Los autores deben conocer, antes de enviar un manuscrito a la revista, su política editorial. Allí es importante identificar las líneas temáticas de interés principal para la revista, los tipos de manuscrito que se aceptan (su estructura y condiciones), las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta y la dinámica del proceso de evaluación.
2. **Carta de sometimiento.** Los autores deben presentar una carta de sometimiento en la que presentan el manuscrito, declaran que es original y que no ha sido enviado simultáneamente a otra revista.
3. **Declaración de conflictos de interés y aval del comité de ética.** Los autores del manuscrito deben diligenciar un formato de declaración de conflictos de interés. También, si la investigación de la que se deriva el manuscrito fue sometida a un aval del comité de ética de la institución financiadora, se debe enviar ese aval como soporte de la postulación.
4. **Normas de estilo.** Los manuscritos se pueden someter a la revista sin que se siga de manera estricta el estilo de citación de la revista o algunos aspectos menores de formato. Sin embargo, si el manuscrito resulta aprobado de la evaluación por pares, los autores tendrán que hacer las revisiones necesarias para ajustarlo al estilo.
5. **Envío.** Los manuscritos deben ser enviados a través de la plataforma de la revista, en el siguiente enlace:

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

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



Boehringer
Ingelheim

Jardiance®
(empagliflozina)



Jardiance Duo®
(empagliflozina / metformina HCl)



Trayenta®

(linagliptina) 5 mg comprimidos

Trayenta® Duo

(linagliptina/metformina HCL)



Glyxambi®
(empagliflozina/
linagliptina)



Trayenta Duo®



INFORMACIÓN 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

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



PARA PACIENTES NO CONTROLADOS CON INSULINA BASAL

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

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



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

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

Toujeo®
insulina glargina 100U/ml

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



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.