

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 9, número 1, 2022

En esta edición

Del estigma a la inclusión

Self-reported vs Electronically Recorded Adherence to GH Therapy

Characterization of a Population of Adult Patients with Gender Dysphoria in San José Hospital, Bogotá (Colombia)

Prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos en Colombia

Coma mixedematoso: una emergencia endocrina

Diabetes tipo 1 y ejercicio: desde el manejo nutricional hasta el impacto de la tecnología

Enfoque del adulto con disgenesia gonadal mixta

Lomitapide en hipercolesterolemia familiar heterocigota

Consenso sobre disforia de género/incongruencia de género (DG/IG)

'Hombres-mujeres', 'mujeres-hombres': reflexiones sobre la realidad 'trans', en la relectura diversa e incluyente de los cronistas y las esculturas de la Colombia antigua



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

Xultophy®

insulina degludec / liraglutida
[ADN recombinante]



**Haga de Xultophy®
su opción de preferencia
para la intensificación.**

**Un tratamiento de
intensificación simple** que
combina insulina degludec y
liraglutida en un dispositivo¹



Reducción superior
de HbA_{1c} vs.
Glargina u100^{1,2}



Diferencia
significativa en
perdida de peso^{1,2}



Menor tasa de
hipoglucemia^{1,2}



1. Información para prescribir aprobada Colombia. 2- Lingvay I, Manghi F, García -Hernández P, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 ; 315(9): 898-907.

Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico. Esta información va dirigida exclusivamente a su destinatario. Su distribución u otros usos se encuentran estrictamente prohibidos. Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S, Calle 125 No. 19-24 Piso 6, Bogotá D.C Colombia. Teléfono: +57-1-314 9999. Correo electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. - NIT: 900.557.875-3 - Derechos reservados 2021. CO21XUM00027



Tabla de contenidos

Editorial

- Del estigma a la inclusión
Juana Yolanda Atuesta Fajardo 500

Artículos originales

- Self-reported vs Electronically Recorded Adherence to GH Therapy
Mynor Alvarez, Pablo Guzmán, Selina Graham 502

- Characterization of a Population of Adult Patients with Gender Dysphoria in San José Hospital, Bogotá (Colombia)
Karina Bautista, Ariana Sierra, William Rojas, Henry Tovar, Alejandra Rivera, Silvia Chahín 511

- Prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos en Colombia
Karen Olivar-Carreño, Laura Camargo-Agón, Margarita Baldián, Byron Cardoso, José Fernando Vera-Chamorro 523

Artículos de revisión

- Coma mixedematoso: una emergencia endocrina
Katherin Garcés Yepes, Gloria Alejandra Jaramillo Montoya, Carolina Correa González, Valeria Torres Yepes, Maria Camila Thowinson, Natalia Aristizabal Henao 534

- Diabetes tipo 1 y ejercicio: desde el manejo nutricional hasta el impacto de la tecnología
Pablo Jaramillo, Ana María Gómez, Oscar Mauricio Muñoz, Sofía Robledo 546

Casos clínicos

- Enfoque del adulto con disgenesia gonadal mixta
Yessica Agudelo Zapata 559

Página del residente

- Lomitapide en hipercolesterolemia familiar heterocigota
Juan Esteban Bedoya Loaiza, Andrés Flórez Romero, Yesid Camilo Hurtado Amézquita 568

Historia de la Endocrinología

- 'Hombres-mujeres', 'mujeres-hombres': reflexiones sobre la realidad 'trans', en la relectura diversa e incluyente de los cronistas y las esculturas de la Colombia antigua
Hugo Sotomayor Tribín, Paula Ramírez-Buriticá 578

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

- Consenso sobre disforia de género o incongruencia de género
Ariana Margarita Sierra Osorio, Henry Tovar, Angélica María Imitola Madero, Silvia Chahin, Mario Angulo Mosquera, Jorge Cantini, Diego Armando Riatiga Ibañez, Karen Lorena Palacios Bayona, Karina Andrea Bautista Alarcón, Juanita Yolanda Atuesta Fajardo 598

- Política editorial 630

Créditos

Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

Alejandro Román-González, MD. (Medellín, Colombia)
Amanda Páez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)
Carlos Eduardo Jiménez Canizales, MD. (Bogotá, Colombia)
Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)
Luis Felipe Fierro Maya, MD. (Bogotá, Colombia)
Luz Ángela Casas Figueroa, MD. (Cali, Colombia)
William Rojas García, 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

Del estigma a la inclusión

Juana Yolanda Atuesta Fajardo  ¹

¹ Hospital de San José (HSJ), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Atuesta-Fajardo JY. Del estigma a la inclusión. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e713.
<https://doi.org/10.53853/encr.9.1.713>

La sexualidad es uno de los temas de mayor controversia del comportamiento humano y de acuerdo con el momento histórico ha sido satanizada, idealizada, penalizada e incluso rotulada como enfermedad, cuando sus formas de expresión difieren de las tradiciones morales y culturales de la mayoría de los individuos de una comunidad.

Uno de los conceptos pilares de la sexualidad es la identidad de género, entendida como la percepción personal del propio género, independiente del sexo biológico. Algunas personas se identifican con el género contrario al sexo asignado al nacer y es lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su versión vigente desde el 2022, de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 11), denomina "Incongruencia de Género", término con el que se busca despatologizar esta condición, al retirar la definición del capítulo de enfermedades mentales e incluirlo dentro de las condiciones relativas a la salud sexual; sin embargo, aún está catalogada como una patología mental que se denomina "Disforia de género", de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales DSM 5 del 2013.

La problemática de la incongruencia de género resulta compleja, en el sentido en que involucra concepciones sobre lo que es bueno y correcto, intereses propios y ajenos, públicos y privados, normas generales e institucionales, actitudes y decisiones personales, pero sobre todo porque su abordaje no puede ser simplificado porque se trata de una condición en la que no es fácil identificar con exactitud las variables relevantes y se requiere de la visión y consenso de varios expertos o disciplinas (interdisciplinariedad) y porque afecta las creencias más básicas y profundas, que entre más radicales sean, menos susceptibles son de ser racionales (1). La evaluación de cada una de estas dimensiones presentes a nivel individual es un arduo trabajo y aún más cuando se trata de un tema novedoso en constante renovación.

Las identidades contemporáneas solo pueden entenderse a través del reconocimiento del cuerpo. En Colombia, luego de la Constitución de 1991, se empiezan a construir espacios que buscan cuestionar la normalización del cuerpo, es decir, se cuestiona el discurso jurídico que determina cuáles formas de ser son "normales" y cuáles no. Los discursos de "normalidad" se han desplazado para crear nuevas perspectivas legales en temas

 **Correspondencia:** Juanita Yolanda Atuesta Fajardo, calle 10, #18-75, Hospital de San José (HSJ), Bogotá, Colombia.
Correo-e: juanis765@gmail.com

de intervenciones sobre el cuerpo, la maternidad, los derechos de parejas del mismo sexo, entre otros, y el concepto de "normalidad" limita las posibilidades de elección de dos libertades fundamentales:

- Libertad de elegir cómo ser hombres y mujeres, sin parámetros preestablecidos.
- Libertad de elegir cómo construir la identidad de género en ese ser hombre o mujer (2).

Ello es lo que genera el rechazo y la censura cuando se plantea el cambio en la identidad sexual, porque las estructuras sociales tradicionales ven tambalear su estabilidad jurídica y moral como fuente de poder.

Desde tiempos inmemorables, los individuos con este tipo de características han sido blanco de todo tipo de discriminación y atropellos, siendo incluso excluidos de la sociedad ante la no aceptación de la diferencia. El espacio que han conseguido especialmente en países industrializados ha sido producto de la lucha sin descanso para la ratificación de sus derechos a la igualdad y a la autonomía, entre otros. Sus fundamentos teóricos son más filosóficos y jurídicos que científicos, porque hasta ahora las especialidades médicas (Genética, Endocrinología y Psiquiatría) y la Biología no tienen una explicación satisfactoria que dé cuentas del porqué de estas particularidades en algunos individuos.

La incongruencia de género es un fenómeno real y cada vez más actual que reclama atención por parte del personal de salud, para que, desde el abordaje interdisciplinario de toda su problemática circundante se dé solución o, por lo menos, alivio a la discordancia del sexo físico con el psicológico, como una forma de garantizar el derecho al bienestar personal en su definición más global.

En Colombia, las posiciones que la sociedad toma frente a esta población es predominantemente discriminatoria, ya que para muchos se trata de "gente enferma, degenerada" que se asocia a delitos sexuales tanto en el papel de víctima como de victimario, para otros se trata

de un efecto producto de "la moda y los medios de comunicación", otros tienen hipótesis más fantasiosas y atribuyen el aumento de casos conocidos a la contaminación de los alimentos con productos químicos de tipo hormonal.

A nivel nacional se han realizado varios esfuerzos desde lo jurídico y social, con el fin de romper barreras de acceso y dar, en cierta medida, respuesta a la necesidad de atención médica de esta población, lo que ha llevado a la creación de grupos interdisciplinarios especializados que garanticen servicios de calidad, eficacia y oportunidad, pero hasta ahora no había unanimidad en el abordaje integral que puede ofrecerse, lo que determinó la elaboración de este consenso, como instrumento que garantice buenas prácticas médicas.

Esta es una forma en que se busca resarcir el daño físico y emocional que esta población ha soportado a través del tiempo, pues era y en algunos sectores sigue siendo el desprecio, el castigo e incluso la muerte, las estrategias utilizadas por la sociedad intransigente para callar y anular a todo aquel que es diferente.

Este es uno de los tantos pasos que deben darse para que la medicina evolucione y tenga los recursos técnicos, científicos, humanísticos y éticos que den respuesta a las demandas y necesidades de un mundo en constante cambio. En conclusión, falta un largo camino por recorrer alrededor de esta problemática y sus implicaciones, por lo que es necesario trabajar en la formación del personal de salud con claridad de pensamiento libre de prejuicios, alta tolerancia a la frustración, capacidad para ser empático y con voz para expresarse.

Referencias

- [1] Llano A. La ética en América Latina y el Caribe. Rev Selecciones Bioética. 2007:16-25.
- [2] Espinosa B. Cuerpos y diversidad sexual. 2008. Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana. Colombia

Original Article

Self-reported vs Electronically Recorded Adherence to GH Therapy

Mynor Alvarez ¹, Pablo Guzmán ², Selina Graham ³

¹Medical Manager, Endocrinology & Fertility, Medical Affairs, Biopharma, Merck S.A., Guatemala City, Guatemala, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany

²Patient Support Program Coordinator, Biopharma, Medical, PSP, Merck S.A., Guatemala City, Guatemala, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany

³Clinical Practice & Medicines Use Research Group, School of Cancer and Pharmaceutical Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicines, King's College London, London, UK

How to cite this article: Alvarez M, Guzman P, Graham S. Self-reported vs Electronically Recorded Adherence to GH Therapy. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e660. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.660>

Submission date: 16/June/2021

Acceptance date: 16/December/2021

Published online: 01/February/2022

Abstract

Introduction: adherence to the prescribed injection schedule is critical for the success of treatment of growth disorders with recombinant human growth hormone (r-hGH), so monitoring adherence is an important component of effective management.

Methods: we directly compared self-reported injection adherence data with data recorded from a digitally enhanced electromechanical injection device and software – the easypod™ connect system. Patients with an active easypod™ connect account were identified in seven Latin American countries. Participants completed a survey requesting data including recollection of the number of doses missed in the previous month. These data were compared with the electronically captured date, time, and dose administered by easypod™.

Results: of 402 patients receiving r-hGH treatment, 337 (84%) had an active easypod™ connect account and 301 completed the survey. The self-reported adherence data showed that overall, patients or their parents/caregivers believed that their average rate of adherence was 90.5%, equivalent to missing approximately 33 doses a year, or one month of treatment. The easypod™ data showed that the average adherence rate was 80.9%, equivalent to missing 67 injections, or approximately 2 months of treatment, per year.

Conclusions: our results show that patients over-estimate their own adherence by ~10%. This disparity between perceived and actual adherence represents approximately one month of missed injections a year, which is likely to lead to sub-optimal growth and clinical outcomes. Electronic monitoring with the easypod™ connect system appears to be an effective technique for identifying low adherence, providing healthcare professionals with the opportunity of intervening to help patients improve their adherence.

Keywords: adherence; easypod™; growth disorders; growth hormone; injection device; somatropin

Highlights

- Monitoring patient adherence is critical to the success of recombinant human growth hormone (r-hGH) therapy to treat growth disorders.
- Patient self-reported adherence to r-hGH was directly compared with electronically monitored adherence recorded by a digitally enhanced electromechanical injection device (easypod™) as part of a digital health ecosystem (easypod™ connect) in patients from seven Latin American countries.
- Patients over-estimated their own adherence by ~10%. This disparity between self-reported and actual adherence represents approximately one month of missed injections a year and may lead to sub-optimal growth and clinical outcomes.
- Electronic monitoring with easypod™ connect appears to be effective in identifying low adherence in patients receiving r-hGH for growth disorders, providing clinicians with an opportunity to intervene to improve patient adherence and optimize treatment outcomes.

 **Corresponding Author:** Mynor Alvarez, Medical Manager, Merck S.A., 12 avenida 0-33 zona 2 de Mixco, Código Postal: 01057 Ciudad de Guatemala, Guatemala. E-mail: drmynoralvarez@gmail.com

Adherencia reportada vs electrónica de terapia con hormona de crecimiento

Resumen

Introducción: la adherencia al esquema de inyecciones prescrito es crítica para el éxito del tratamiento de los trastornos del crecimiento con la hormona del crecimiento humana recombinante (r-hGH), por lo que monitorear la adherencia es un componente importante de un tratamiento eficaz.

Métodos: comparamos directamente los datos auto informados sobre la adherencia a la inyección con los datos registrados por un software y un dispositivo de inyección electromecánico mejorado digitalmente: el sistema easypod™ connect. Se identificó a los pacientes con una cuenta easypod™ connect activa en siete países de América Latina. Los participantes completaron una encuesta que recolectaba el número de dosis omitidas en el mes anterior a la encuesta. Estos datos se compararon con la fecha, hora y dosis registradas electrónicamente por easypod™.

Resultados: de 402 pacientes que recibieron tratamiento con r-hGH, 337 (84 %) tenían una cuenta de easypod™ connect activa y 301 completaron la encuesta. Los datos de adherencia auto informados mostraron que, en general, los pacientes o sus padres/cuidadores creían que su tasa media de adherencia era del 90,5 %, equivalente a omitir aproximadamente 33 dosis al año o un mes de tratamiento. Los datos de easypod™ mostraron que la tasa de cumplimiento promedio fue del 80,9 %, equivalente a faltar 67 inyecciones, o aproximadamente 2 meses de tratamiento, por año.

Conclusiones: nuestros resultados muestran que los pacientes sobrestiman su propia adherencia en ~10 %. Esta disparidad entre la adherencia percibida y real representa aproximadamente un mes de inyecciones omitidas al año, lo que probablemente conducirá a un crecimiento y resultados clínicos subóptimos. La monitorización electrónica con el sistema easypod™ connect parece ser una técnica eficaz para identificar una baja adherencia, proporcionando a los profesionales sanitarios la oportunidad de intervenir para ayudar a los pacientes a mejorar su adherencia.

Palabras clave: Adherencia; easypod™; desórdenes del crecimiento; hormona del crecimiento; dispositivo de inyección; somatropina

Destacados

- Monitorear la adherencia del paciente es fundamental para el éxito de la terapia con la Hormona del Crecimiento humana recombinante (r-hGH) para tratar los trastornos del crecimiento.
- La adherencia a la r-hGH autoinformada por los pacientes, se comparó directamente con la adherencia monitoreada electrónicamente registrada por un dispositivo de inyección electromecánico mejorado (easypod™), como parte de un ecosistema de salud digital (easypod™ connect), en pacientes de siete países de Latinoamérica.
- Los pacientes sobreestimaron su propia adherencia en ~10%. Esta disparidad entre la adherencia autoinformada y la adherencia real representa aproximadamente un mes de inyecciones perdidas al año y puede desencadenar en crecimiento y resultados clínicos subóptimos.
- Monitorización electrónica con easypod™ parece ser eficaz para identificar la baja adherencia en pacientes que reciben r-hGH para trastornos del crecimiento, lo que brinda a los médicos la oportunidad de intervenir para mejorar la adherencia del paciente y optimizar los resultados del tratamiento.

Introduction

Adherence to the treatment regimen is critically important for children being treated with recombinant human growth hormone (r-hGH) for growth disorders, in order for them to achieve optimal growth and clinical outcomes (1, 2). Growth rates are significantly lower in patients with low adherence; height velocity has been reported as being 6.3 cm/year for those missing >3–4 injections per week versus 9.4 cm/year in patients missing fewer injections (3). In another study, patients with good adherence ($\geq 85\%$) had significantly greater linear growth over the study period than those with suboptimal adherence ($p < 0.05$) (4). Treatment with r-hGH involves daily subcutaneous injections over periods of several

years and, as many children and parents find this unpleasant and/or painful, adherence is very often suboptimal, which has negative effects on the potential increase in growth that treatment offers these children with growth disorders (1–7). Even patients who start with good adherence can show signs of treatment fatigue over the long duration for which GH treatment is required, especially younger children (8). Other reasons for suboptimal adherence include lack of awareness, understanding, and knowledge of their condition and their treatment, as well as forgetfulness, failure to renew prescriptions, poor injection technique, perceived lack of treatment effect, disrupted lifestyle, other illnesses and poor HCP/patient communication (9).

Therefore, monitoring adherence is an important part of the management of growth disorders, so that, where necessary, healthcare providers (HCPs) can intervene with strategies aimed at improving the adherence of the children, with support from their parents or caregivers. Until recently, however, monitoring adherence has been problematic, given that the only methods available have been potentially unreliable proxy measures, such as self-reporting by the children or their parents/caregivers, prescription fulfillment records, or counting returned vials of r-hGH (5, 8).

The development of an electromechanical auto-injection device called easypod™, linked to the easypod™ connect platform, has made it possible to record and transmit the date, time, and dose of r-hGH (somatropin; Saizen®, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) delivered with every injection administered (10, 11). This information enables HCPs to review the injection history and settings used and to evaluate the adherence of the individual patient using the easypod™ device. Use of the easypod™ device is now considered to be a more robust and accurate way or method of monitoring adherence than the more widely used, yet less reliable proxy methods (8, 12).

The key objective of this study was to compare self-reported adherence to r-hGH with the electronically monitored adherence data recorded by easypod™ connect in a cohort of patients receiving r-hGH via the easypod™ device.

Methods

The number of patients with an active easypod™ connect account in the CENTRO region was determined as a first step. All seven countries of the region were involved: Honduras, Costa Rica, El Salvador, Dominican Republic, Nicaragua, Panama, and Guatemala in ascending order of number of patients. The easypod™ connect ecosystem includes the easypod™ device, its base transmitter, and the 'connect' web-based software used by the patient to send their data to the relevant HCP. Also, it anonymizes data and adds it to a secure database.

The only inclusion criteria for this study were treatment with r-hGH via the easypod™

device and active use of their easypod™ connect account. Patients without an active easypod™ connect account were excluded from the study. Participation in the study was entirely voluntary. All data were anonymized and could not lead to identification or tracking of individual patients by the prescribing HCPs or the sponsor and no commercial use could be made of the data. For this reason, the age and indication for r-hGH treatment for individual patients were not recorded. The study was conducted during March and April 2019 and involved the Saizen® patient support program (PSP) call center staff and nurses. Specifically, the nursing team scheduled visits to patients to collect data during the visit; patients who did not have a scheduled visit were contacted via the call center staff to collect their data. The data collected were delivered to the PSP coordinator.

The adherence rate of the patients with active easypod™ connect accounts was calculated from data recorded by easypod™ connect to compare with the same patients' self-reported adherence rates for the month of April 2019. These data were collected either by the nursing team during routine patient visits or by PSP call center staff contacting the patient or caregiver when a visit could not be scheduled during the study period. A single-question survey was sent to all the patients to obtain their perceived adherence rate to provide the data for the comparison and for other analyses of interest, such as adherence rates by country. The survey was validated before use by the Compliance, Pharmacovigilance, Medical, and Patient Support Program departments of the study sponsor.

The data requested in the survey questionnaire were the patient's country of residence, origin of their data (state-provided or private healthcare), gender and date of birth of the patient, duration of treatment, and what they believed their treatment adherence to have been over the previous month (Supplementary Table 1). To enable the comparison between self-reported and easypod™-recorded adherence rates, only data recorded by easypod™ during the same one-month period were used. All data collected were collated and tabulated by the PSP coordinator.

Results

A total of 402 patients in the CENTRO region were receiving treatment with r-hGH and 337 of these (84%) had an active easypod™ connect account. The survey was completed by 301 patients (89%) of the 337. By breaking the results down by country, we can see a wide range of average numbers of days with missed injections for the previous month (Table 1, Figure 1), although, in some countries, the number of

patients eligible for the survey was low. In fact, there were no patients in Honduras who had an active easypod™ connect account and who completed the survey during the study period. Therefore, data from patients in the other 6 countries are reported representing a total of 299 patients (Table 1). The self-reported adherence data showed that participating patients or their parents/caregivers believed that their average rate of adherence across all countries/centers was 90.5% (Figure 2).

Table 1. Countries in ascending order of the number of participating patients

Country	Number of patients	Percentage of total patient population	Average number of missed injections in study month
Honduras	2	0.67	n/a*
Costa Rica	6	1.99	1.2
El Salvador	17	5.64	4.2
Dominican Republic	41	13.62	2.7
Nicaragua	47	15.61	7.7
Panama	84	29.90	2.3
Guatemala	104	34.55	1.1
TOTAL	301		

*n/a, not available. No data are shown for Honduras as there were no patients with active easypod™ connect accounts in this country who completed the survey during the study period.

Source: The authors.

Assuming these data are accurate, this would mean that, on average, each patient would be missing approximately 33 doses a year or the equivalent of one month of treatment. However, the data provided by the easypod™ connect system showed that the actual rate of adherence across all countries/centers was 80.9%, equivalent to

missing injections on 67.28 days, representing approximately 2 months of treatment per year. This ~10% disparity between perceived and actual adherence represents approximately one month of missed injections a year averaged across countries, with variations between the different countries in the degree of the disparity (Figure 2).

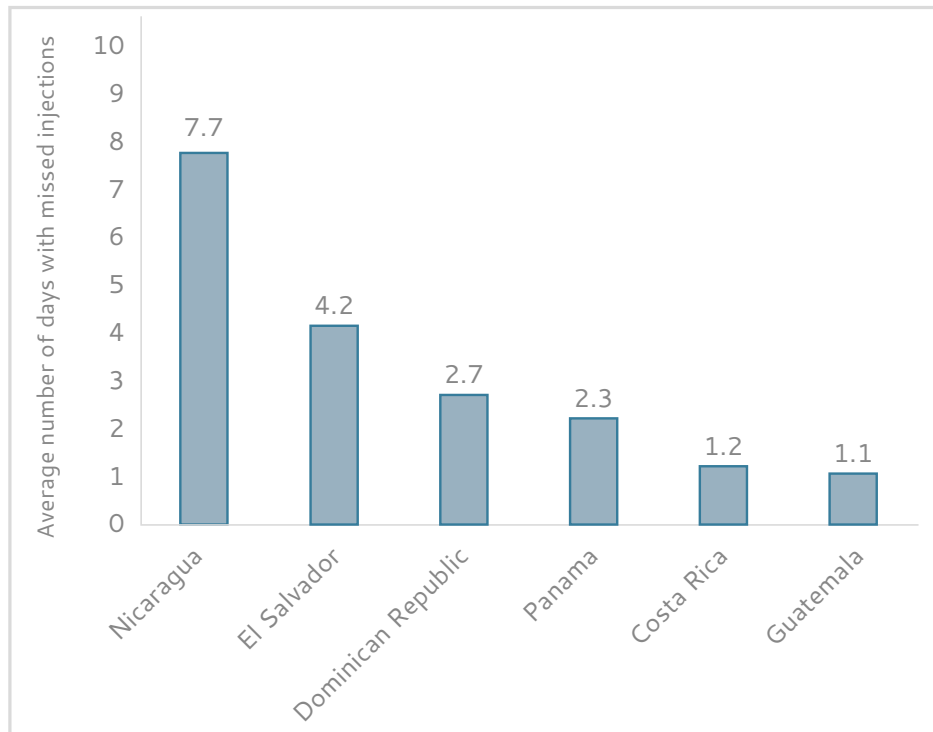


Figure 1. Average number of days with missing injections by country

Note: No data are shown for Honduras as there were no patients with active easypod™ connect accounts in this country during the study period.

Source: The authors.

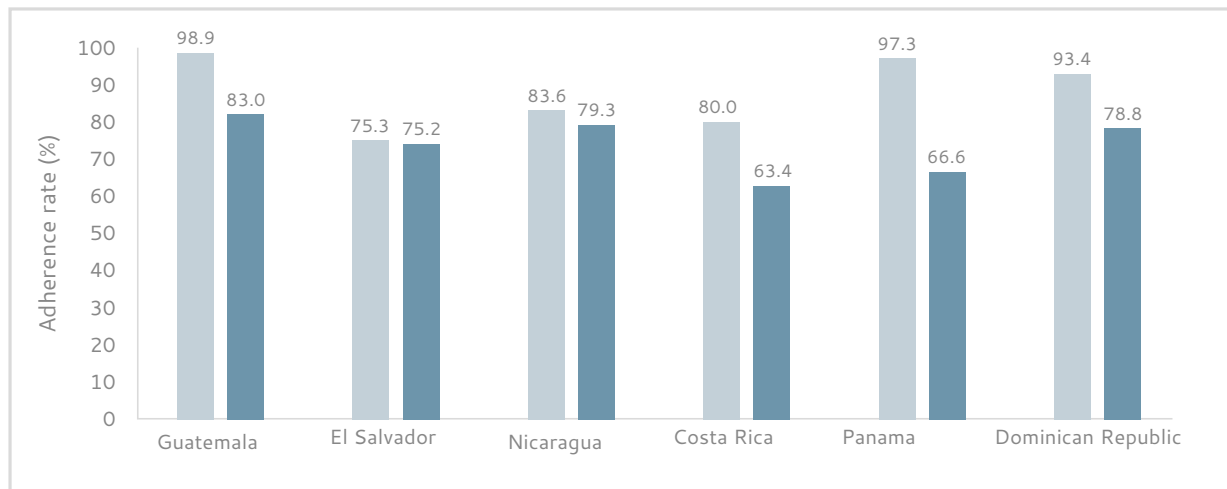


Figure 2. Comparison of adherence rates (%) by country: self-reported adherence rate versus easypod™ connect-reported adherence rate

Note: No data are shown for Honduras as there were no patients with active easypod™ connect accounts in this country during the study period.

Light blue = Self-reported adherence rate; Dark blue = easypod™ connect-reported adherence rate

Source: The authors.

Discussion

To our knowledge, our study is the first to directly compare self-reported adherence against objective, electronically monitored adherence behavior in the CENTRO region. We found that the self-reported adherence rate was ~10% higher than the actual rate recorded by easypod™ connect, which indicates that the equivalent of one month's treatment per year is being missed and not reported by the patients. These results highlight the need for accurate, objective recording of adherence data in young patients receiving r-hGH for growth disorders, such as those with GH deficiency, Turner syndrome, and children born small for gestational age, to enable HCPs to intervene where needed to try to improve adherence and clinical outcomes. Use of easypod™ in this way has been shown in several studies to improve adherence and growth and other clinical outcomes (11, 13–16).

Previous studies using different methodologies have reported a wide range of adherence rates for children receiving r-hGH therapy (1, 3, 5, 6). This may be due to differences in the study population or to the methodology used in the various studies. A study in the UK, which estimated adherence based on prescription data over a 12-month period, reported that 29 of 75 patients (39%) missed more than one injection a week, while 17 of 75 (23%) missed more than two a week, indicating the scale of the problem (5). Physician-reported adherence from a US registry study over 2 years found that 76–85% of patients missed 0–3 doses per month (3). Furthermore, a systematic review of the literature found rates of non-adherence ranging from 5 to 82% among children receiving r-hGH therapy and noted that most patients are non-adherent to some degree occasionally (17), as our survey results clearly confirm.

Because of the ≥85% adherence, missing no more than one injection a week is generally considered to be optimal (8, 16, 18). The perceived level of adherence of 90.5% reported by the patients and caregivers in our study appears to be promising, but the objective data provided by the easypod™ device show clearly that this is an over-estimate. The reasons why patients tend to over-report the number of injections they take

or underestimate the number they have missed can vary (5, 8, 9, 11). Forgetting to take a dose is common and the number of doses missed may also be forgotten when the patient is asked about this at clinic visits (4, 7, 19).

Another possible explanation is deliberate under-reporting of missed doses, given that even when the patient or parent/caregiver does remember missing doses, they may not want to disappoint their HCP by reporting this or they may feel too embarrassed to report it (4, 20). The reasons behind the non-adherence behavior can also vary, but, in addition to treatment fatigue over the long course of treatment, the discomfort or perceived unpleasantness of injections is an important factor for many young patients (21). The easypod™ device was also designed to address this factor and to help to improve adherence and reduce fear of injections (8, 10, 21). The GH dose to be administered is set by the HCP but the patient or parent can adjust four different comfort settings for the speed, depth, and duration of the injection process, and the needle is hidden to help patients with a fear or dislike of needles (8). In one study, 61% of 780 patients reported that they felt no pain when using the easypod™ to inject their r-hGH (8). The device is also designed to be easy to use and, in contrast to other injection devices, it minimizes wastage by recording when only a partial dose has been administered from an emptied cartridge and calculating how much needs to be delivered to complete the dose when a fresh, full r-hGH cartridge is inserted (10). The automatic recording of adherence data (date, time, and administered dose) enables HCPs to reliably assess the true level of adherence of their patients, rather than relying on patients' self-reported adherence. Thus, the ease of use and overall 'patient-friendliness' of the easypod™ connect ecosystem could help HCPs to ensure that their patients gain the optimal benefits from their r-hGH treatment (10, 16, 21).

The strengths of our study are the use of the same individuals in both comparator groups, so that we could ensure an exact comparison over the same period, as well as the use of electronic monitoring to provide accurate, reliable real-world data on adherence to compare with the self-reported data. Study feasibility, the relatively

low cost and the availability of a dedicated work force are other strengths of this study. Possible weaknesses are the retrospective nature of the study design, absence of a head-to-head comparison, detailed knowledge of factors that affect over-reporting, and assessment of socioeconomic background which might be different in each country, the relatively small number of patients involved, the cross-sectional design of the study, and the short study period of one month. Larger, longer studies with additional assessments applied to understand the factors behind over-reporting of adherence data by caregivers and children could be conducted to address these factors.

Conclusions

In conclusion, our study shows that patients in this region tend to over-estimate their adherence by around 10%, and the true, lower level of adherence is likely to lead to sub-optimal growth and clinical outcomes. Use of electronic monitoring with the easypod™ connect system appears to be an effective and potentially valuable technique for identifying suboptimal adherence, providing HCPs with the opportunity of intervening with patients and parents/caregivers to try to improve their level of adherence to long-term treatment with r-hGH.

Acknowledgements

The authors would like to thank the patients, their families and the investigators who participated in this survey. They would also like to thank David Candlish of inScience Communications, Springer Healthcare Ltd, UK, for medical writing assistance, which was funded by Merck KGaA, Darmstadt, Germany, in line with GPP3 good publication practice guidelines (<http://www.ismpp.org/gpp3>).

Funding source

This study was funded by Merck S.A., Guatemala City, Guatemala, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

Conflicts of Interest

PG is an employee of Merck S.A., Guatemala City, Guatemala, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany and holds shares in the company. MA was an employee of Merck S.A., Ciudad de Guatemala, Guatemala, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany at the time the study was conducted and holds shares in the company. SG has received an unrestricted educational grant from Merck Serono Ltd., U.K., an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany. SG has also received fees from Merck Serono Ltd., U.K., an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany, for a conference presentation. SG reports no other conflicts of interest in this work.

References

- [1] Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al., Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther.* 2008;30(2):307–16. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.02.017>
- [2] Acerini CL, Segal D, Criseno S, Takasawa K, Nedjatian N, Röhrich S. Shared decision-making in growth hormone therapy—implications for patient care. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:688. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00688>
- [3] Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;2(Suppl 3):327–31.
- [4] Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delaney T, Robinson E, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS ONE.* 2011;6(1):e16223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016223>
- [5] Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone

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

- therapy. *Arch Dis Child*. 2008;93(2):147–48. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.114249>
- [6] Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract*. 2008;14(2):143–54. <https://doi.org/10.4158/EP14.2.143>
- [7] Aydın BK, Aycan Z, Siklar Z, Berberoğlu M, Ocal G, Cetinkaya S, et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. *Endocr Pract*. 2014;20(1):46–51. <https://doi.org/10.4158/EP13194.OR>
- [8] Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, Larroque S, Zignani M. Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *Endocrine Dis*. 2011;11(4). <https://doi.org/10.1186/1472-6823-11-4>
- [9] Graham S, Weinman J, Auyeung V. Identifying potentially modifiable factors associated with treatment non-adherence in paediatric growth hormone deficiency: A systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(4):1–7. <https://doi.org/10.1159/000493211>
- [10] Lion, F.-X. Electronic recording of growth hormone dosing history: The easypod™ auto-injector. *Curr Drug Ther*. 2010;5(4):271–76. <https://doi.org/10.2174/157488510792927474>
- [11] Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies PSW. Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. *Endocr Connect*. 2018;7(8):914–21. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0172>
- [12] Dahlgren J. Easypod: a new electronic injection device for growth hormone. *Expert Rev Med Devices*. 2008;5(3):297–304. <https://doi.org/10.1586/17434440.5.3.297>
- [13] Assefi AR, Roca F, Rubstein A, Chareca C. Positive impact of targeted educational intervention in children with low adherence to growth hormone treatment identified by use of the easypod™ electronic auto-injector device. *Front Med Technol*. 2021;3:609878. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2021.609878>
- [14] Chareca CD, Belgorosky A, Chiarpenello J, Colombi L, Pasqualini T, Von Schulz Hausmann C, et al. Adherence and long-term outcomes of therapy in pediatric subjects in Argentina using easypod™ electromechanical device for growth hormone treatment: the phase IV multicentre easypod™ Connect Observational Study (ECOS). Poster presented at: the 59th ESPE meeting. 2019 Sept 21;Vienna, Austria;92:P2–P167.
- [15] Charmandari E, Vlachopapadopoulou E, Kyritsi EM, Sakellariou D, Koledova E, Nespithal K, et al. Adherence and long-term outcomes of therapy in paediatric patients in Greece using the easypod™ electromechanical device for growth hormone treatment: The phase IV multicentre easypod™ connect observational study (ECOS). *Growth Hormone IGF Res*. 2020;53–54:101336. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101336>
- [16] Koledova E, Tornincasa V, van Dommelen P. Analysis of real-world data on growth hormone therapy adherence using a connected injection device. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20:176. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01183-1>
- [17] Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(4):189–96. <https://doi.org/10.1159/000350251>
- [18] Brown MT, Busell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–14. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0575>
- [19] Sabaté, E (editor). Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. Geneva, Switzerland: World Health

- Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
- [20] Weinman J, Ali I, Hodgkinson A, Canfield M, Jackson C. Pilot testing of a brief pre-consultation screener for improving the identification and discussion of medication adherence in routine consultations. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1895–98. <https://doi.org/10.2147/PPA.S219860>
- [21] Choi H.-J. Improving adherence to growth hormone (GH) therapy via easypod may help maximize the treatment outcome. *J Mucopolysacch Rare Dis*. 2015;1(1):19–22. <https://doi.org/10.19125/jmrd.2015.1.1.19>

Original article

Characterization of a Population of Adult Patients with Gender Dysphoria in San José Hospital, Bogotá (Colombia)

Karina Bautista^{ID1}, Ariana Sierra^{ID1}, William Rojas^{ID1}, Henry Tovar^{ID1},
Alejandra Rivera^{ID1}, Silvia Chahín^{ID1}

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

How to cite this article: Bautista K, Sierra A, Rojas W, Tovar H, Rivera A, Chahin S. Characterization of a Population of Adult Patients with Gender Dysphoria in San José Hospital, Bogotá (Colombia). Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e733. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.733>

Submission date: 12/December/2020

Acceptance date: 18/February/2022

Published online: 21/March/2022

Abstract

Purpose: At the global level, there is an increase in the incidence of gender dysphoria, and in Colombia there is no information on the general characteristics of transgender patients. The objective was to characterize the population of patients with gender dysphoria in Hospital San José de Bogotá between February 2011 and September 2017.

Methods: Case series study; Clinical records of patients older than 18 years with gender dysphoria who had attended an endocrinology consultation were reviewed. We collected demographic variables, physical and biochemical changes with therapy, affirmation procedures, and complications, to evaluate the completion of the objective of physical and biochemical changes in 2 periods (at 3 months/>12 months) through anamnesis, and physical and paraclinical exams. A descriptive analysis of the information was carried out.

Results: Forty-two patients were included, 57% being trans women, and 43% being trans men. There was an increase in patients consulting over time, a predominance of transgender women, and a high rate of medical transition with hormones that affirm gender without prescription or medical supervision (57.1%). The biochemical goal was the following: group of transgender women total with testosterone levels of <50 ng/dl with estradiol 100–200 pg/ml, and for the group of transgender men estradiol level of <50 pg/ml with total testosterone between 350–700 ng/dl. Physical and biochemical changes were achieved earlier in transgender men. After a one-year follow-up, >50% of both groups fulfilled biochemical goals and had initiated physical changes. Gender affirming surgery were performed in 3 transgender men and 4 transgender women. The median follow-up time was 13 months, without serious complications.

Conclusion: Our series correlate with the world's literature on an increase in patients with gender dysphoria, even though their diagnosis is still late. There is a predominance in the MtF group, as well as a high rate of medical transition with hormones that affirm gender without medical supervision. In our current setting, there are still great limitations due to the presence of human, social and knowledge barriers. The results will favor future investigations that strengthen the care of patients with gender dysphoria in our context.

Keywords: Gender Dysphoria, Transgender, gender transition.

Highlights

- In Colombia, there is an increase in the diagnosis of gender dysphoria. However, it continues to be late.
- There is a high proportion of patients who practice self-hormonization
- The success of gender reassignment depends on the interaction with an interdisciplinary team of professionals.
- In our environment, comprehensive management is still limited by numerous human, social and comprehension barriers. Reasons why more research is crucial in this field.

✉ **Corresponding author:** Henry Tovar, Cra. 19 No. 8a-32, Sede Centro, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital de San José (HSJ), Bogotá, Colombia. E-mail: htovar7@gmail.com

Caracterización de una población de pacientes adultos con disforia de género en el Hospital San José, Bogotá (Colombia)

Resumen

Objetivo: a nivel mundial existe un aumento en la incidencia de disforia de género, y en Colombia no existe información sobre las características generales de los pacientes transgénero. El objetivo fue caracterizar la población de pacientes con disforia de género en el Hospital San José de Bogotá entre febrero de 2011 y septiembre de 2017.

Métodos: estudio de serie de casos. Se revisaron las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con disforia de género que acudieron a una consulta de endocrinología. Recolectamos variables demográficas, cambios físicos y bioquímicos con la terapia, procedimientos de afirmación y complicaciones. Se evaluó el cumplimiento del objetivo de cambios físicos y bioquímicos en 2 periodos (a los 3 meses/ > 12 meses) a través de anamnesis, examen físico y paraclínicos. Se realizó un análisis descriptivo de la información.

Resultados: se incluyeron 42 pacientes, el 57 % fueron mujeres trans y el 43 % hombres. Se encontraron un aumento de pacientes que consultan a lo largo del tiempo, un predominio de mujeres transgénero y un alto índice de transición médica con hormonas que afirman género sin prescripción ni supervisión médica (57,1 %). Se definió la meta bioquímica de la siguiente manera: grupo de mujeres transgénero niveles de testosterona total < 50 ng/dl con estradiol 100–200 pg/ml y para el grupo de hombres transgénero nivel de estradiol < 50 pg/ml con testosterona total entre 350–700 ng/dl. Los cambios físicos y bioquímicos se lograron antes en los hombres transgénero. Al año de seguimiento > 50 % de ambos grupos cumplieron con los objetivos bioquímicos y habían iniciado cambios físicos. La cirugía de afirmación de género se realizó en 3 hombres transgénero y 4 mujeres transgénero. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 13 meses, sin complicaciones graves.

Conclusión: nuestra serie se correlaciona con la literatura mundial con un aumento de pacientes con disforia de género, aunque el diagnóstico aún es tardío. Predomina el grupo MtF y una alta tasa de transición médica con hormonas que afirman el género sin supervisión médica. En nuestro entorno existen todavía grandes limitaciones por la presencia de barreras humanas, sociales y de conocimiento. Los resultados favorecerán futuras investigaciones que fortalezcan la atención a pacientes con disforia de género en nuestro contexto.

Palabras clave: disforia de género, transgénero, transición de género.

Destacados

- En Colombia existe incremento en el diagnóstico de disforia de género, aunque este continúa siendo tardío.
- Existe alta proporción de pacientes que reciben autohormonización.
- El éxito de la reasignación de género depende de la interacción de un equipo interdisciplinario.
- En nuestro medio el manejo integral aún es limitado por la presencia de barreras humanas, sociales y del conocimiento; se requiere más investigación en este campo.

Introduction

Despite having been published 35 years ago, the first gender dysphoria diagnostic guide in 1979 (1) continues to be an entity with large gaps to explore. One example is its pathophysiological component, which has not been clarified yet (2).

Gender dysphoria or transgenderism refers to the condition in which a person experiences incongruence between their gender identity and the biological sex designated at birth, leading them to persistent discomfort with the expected social role and functional deterioration in different areas of daily life (3). Similarly, the term non-binary refers to those people whose identity does

not correspond exclusively to male or female and can vary between people who experience both male and female identity at different times or some who do not wish to have one specific gender identity (4).

In adults, it is defined by the criteria included in the DSM-V manual, and it is essential that the diagnosis is carried out by a psychiatrist or professional with training in this field (5, 6). Even in other countries like the United States, they can be diagnosed by a psychologist, primary care providers/family medicine providers trained in these areas. Patients may be categorized into three groups: transgender women or trans woman/feminine (change from man to woman: MtF/

male to female), transgender men or trans man/masculine (change from woman to man: FtM/female to male) and non-binary (individuals who do not identify as exclusively male/masculine or female/feminine) (3, 4, 7).

Once the diagnosis is confirmed, the process of gender affirming therapies can be initiated ideally in a center that has multidisciplinary care and management experience (5, 7), to make a transition to the gender in-line with patient's identity and clinical and biochemical goals. The steps include ongoing support therapy by psychiatry, use of hormone therapy and, in some cases, gender affirming surgery (5). Nevertheless, these are not always completed since some patients only want counseling and accompaniment from a psychiatrist.

For hormonal therapy, different schemes are used (dose, administration and periodicity). These are chosen according to the individual characteristics and preferences of the patients' testosterone (FtM) and estrogens (in association or not with antiandrogenic agents), (MtF) being the most used medications. Periodic follow-up sessions include anamnesis, exploration of physical signs of virilization/feminization, serum hormone levels and surveillance of complications associated with hormone administration (5, 7-10).

However, the use of said hormonal therapies for medical transition is not innocuous and may constitute a risk factor for the development of some complications such as hypertension, thromboembolic disease, dyslipidemia, osteoporosis after gonadectomy, among others (5, 10).

Regarding the prevalence of gender dysphoria, data varies (changes in the definition and criteria of diagnosis varies over time). Information is limited to people who attend health services and the country of publication of the study —there are more transgender people in "trans-friendly" countries— (11, 12). However, among the different studies available, there is a systematic review and meta-analysis of observational studies conducted between 1945 and 2014. Out of the compiled studies, 85.7% were conducted in Europe and none in Latin America. There was

a global prevalence of 4.6 in 100,000 individuals found, 6.8 and 2.6 for transgender women and men, respectively (12). The analysis reported an increase in prevalence over time, in the sex ratio for transgender women and in access to health services for these patients (12, 13).

Although globalization and cultural exchange have allowed a shift in perception and social acceptance of patients with gender dysphoria in Colombia, there are still many barriers in terms of access to medical services (14, 15), as well as cultural and social obstacles which reinforce their personal and psychological discomfort and makes this population especially vulnerable.

In Colombia, there is a model designed to mitigate these barriers. It involves the general health system considering priority over time, the opportunity for patients to be assessed, and comprehensive coverage for the adequate care of transgender patients. This model also implies the individual assessment at Hospital San José by a multidisciplinary group composed of psychiatrists, urologists, gynecologists, endocrinologists, and plastic surgeons. Different medical specializations contribute to facilitate and speed up the care processes, as well as support the decision-making process. Once patients have begun their affirmation process and if required, these patients can be assessed by the medical board (meeting by the multidisciplinary group) to make essential decisions about the patients' case.

The increase in patients with gender dysphoria in the country, the absence of Colombian publications on the subject, and the complexity and need for a multidisciplinary approach means that it is rather critical to know the state of our population. Therefore, we decided to characterize the population of patients older than 18 with diagnosis of gender dysphoria who attended the outpatient clinic of endocrinology at the Hospital San José de Bogotá between February 1, 2011, and September 30, 2017.

Methods

A descriptive case series study was conducted in the San José Hospital of Bogotá, where we reviewed retrospectively the clinical histories

of the patients who attended the outpatient endocrinology service in the period between February 1, 2011, and September 30, 2017.

Inclusion criteria consisted of being at least 18 years of age and having a diagnosis of gender dysphoria confirmed by psychiatry according to the current DSM criteria. Patients in pregnancy were excluded from the study as were those for whom there was >50% loss of information in the clinical histories about the variables. For the evaluation of the physical and biochemical changes obtained with hormonal therapy, we included only the data of patients who had attended the consultation more than once in the analysis and who had this complete information (physical and/or biochemical changes) in each group (FtM and MtF) according to the period evaluated (after 3 months and > 12 months).

Demographic, clinical and paraclinical variables were taken to extract the necessary data. It included, among others, the age at onset of symptoms, date of diagnosis by psychiatry, time from onset of symptoms to diagnosis, hormone therapy that affirm gender without prescription or medical supervision (self-administration of hormones by patients), type of therapy and time of use prior to admission to the San José Hospital. Criteria such as physical and biochemical changes achieved with hormone therapy, carrying out of gender reassignment surgery and complications derived from medical therapy were also considered.

The physical and biochemical changes were evaluated in two moments: at 3 months and after 12 months of initiating hormone therapy (initiated at the San José Hospital or hormone therapy that affirm gender without prescription or medical supervision prior to admission to the institution). The objective of the therapy was evaluated at the end of each period (after 3m and > 12m), obtaining the information of the physical changes through anamnesis and physical examination. Biochemical results were obtained through measurement of testosterone and estrogen levels for the following treatment goal: group of transgender women total testosterone levels < 50 ng/dl and serum estradiol in normal physiological range of cis-women between 100–200 pg/ml and for the group of

transgender men estradiol level <50 pg/ml with total testosterone within the physiological range corresponding to cis-men between 350–700 ng/dl, measured just before the next injection; these in accordance with the recommendations suggested by the clinical practice guidelines of the endocrine society (5, 16).

Regarding the complications associated with hormonal therapy, the following parameters were taken into account: dyslipidemia was defined as total cholesterol >200 mg/dl, high-density cholesterol (HDL-c) <40 mg/dl, low-density cholesterol (LDL-c) >130 mg/dl, triglycerides (TAG) >150 mg/dl; hyperprolactinemia in those patients with prolactin values >25 ng/ml; erythrocytosis if there was a hematocrit value >50% or hemoglobin >18 gr/dl; hepatic dysfunction if there was elevation equal to or greater than 3 times the upper limit of the normal range of alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST).

A descriptive analysis of the information was carried out. The quantitative variables were evaluated with measures of central tendency and dispersion according to the distribution of the data. The categorical variables were described as absolute and relative frequencies. The data analysis was performed with the statistical software Stata 13.

This work was approved by the Hospital San José Committee of Ethics in Research with Human Beings, Act No. 15 of August 23, 2017, and by the Research Committee of the Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Health Sciences University Foundation, FUCS for its Spanish initials). All the information was collected and analyzed anonymously to respect the confidentiality of the patients.

Results

Demographic characteristics

A total of 57 clinical records of patients were reviewed during the study period; fifteen were excluded for not meeting eligibility criteria. For the demographic analysis, a total of 42 patients with a median age of 27 years (IQR 22–33) were included. The ratio between transgender

women/transgender men was 1.3:1. In 71.4% of the patients (30), the median age of onset of symptoms was 6.5 years old (IQR: 4–12) and the median time from the onset of symptoms to the diagnosis by a psychiatrist was 15 years (IQR: 12–23). Table 1 summarizes the main characteristics.

Over time, an increase in the number of patients admitted for the first time to assessment in the Department of Endocrinology was found. In the year 2011 only one patient was registered, and by September 30, 2017, 18 new patients had attended consultations.

Table 1. Population characteristics

Variable	RESULT
Initial Gender Man n (%)	24 (57%)
Initial Gender Woman n (%)	18 (43%)
Age (years)	27 (22–33)
Weight (Kg)	63.5 (60–72)
Size (m)	1.66 (1.62–1.71)
BMI (Kg/m ²)	24.3 (20.2–25.6)
Systolic blood pressure (mmHg)	114.5 (90–150)
Diastolic blood pressure (mmHg)	69.9 (60–85)
Time since beginning of symptoms until consultation (years)	15 (12–23)
Age of beginning of symptoms (years)	6.5 (4–12)
Experience in real life >3 months (%)	100%
Self-hormonization global n (%)	24 (57.1%)
Self-hormonization WM n (%)	8/18 (44.4%)
Self-hormonization MW n (%)	16/24 (66.6%)

Source: The authors

Self-administration of hormones before consulting at San José Hospital for the first time was higher in the group of transgender women, 66.6% more than in transgender men, with a median time of therapy for 18.5 months (IQR: 11.5–24) and 14.5 months (IQR: 3–24) for MtF and FtM respectively. In general, different estrogen and progestin (oral and injected) regimens were used at doses higher than usual and, in some cases, with simultaneous combination of more than one estrogenic preparation. However, the use of

testosterone enanthate for the FtM group was generalized at a usual dose.

Half of the patients presented one or several comorbidities (44 events); 15 had some comorbidity of smoking (71.4%), 7 had illicit drugs or alcohol use (previous or current) (33.3%), and 5 had anxiety disorder or depressive disorder (23.8%), these being the most frequent. Two trans women had the HIV infection with optimal immunologic and virologic control at the time of assessment. Finally, there were isolated cases of

patients with chronic hepatitis B, treated syphilis, asthma, urolithiasis, psoriasis and hemorrhagic cystitis, all of which were controlled.

Biochemical and physical changes with hormone therapy group MtF

Feminization therapy was mainly performed with conjugated estrogens in 16 of 21 patients with a variable dose of 0.625 to 1.875mg/day; a dose of 1.25mg being the most used (10 patients). Other preparations were estradiol valerate, ethinylestradiol (1 patient) and the transdermal patch; as antiandrogenic therapy, spironolactone was prescribed in all cases at doses between 100 – 300 mg day. The median follow-up time at the Hospital San José was 12 months (RIC: 7–23), among which 17/21 patients had 24 months or less of treatment.

In terms of achievement of the biochemical objective, it was observed that the level of

estradiol >50pg/ml after 3 months of therapy had been achieved in 1 of 8 patients (12.5%) and after 12 months in 8 of 15 patients (53.3%). Likewise, the goal of total testosterone <0.55 ng/ml after 3 months was not met by any of the 11 patients, although after 12 months it was met in 5 of 15 patients (33.3%).

The physical changes of feminization were self-reported and objectively verified by the treating physician at each follow-up visit. These changes started from the first 3 months. Out of the 9 parameters explored, the ones more frequently perceived in more than 50% of the patients were the diminishing in body hair (64.3%), facial hair (58.8%), and breast growth (71.4%). These changes continued in evolution one year into hormonal therapy and all the evaluation parameters were obtained in at least half of the patients (Table 2).

Table 2. Physical changes of feminization

Physical changes	<3 months (14 patients)	>12 months (13 patients) *
Decreased body hair	64.3%	84.6%
Soft skin	50%	100%
Decreased facial hair	58.8%	84.6%
Decreased muscle mass	0%	53.8%
Redistributed body fat	21.4%	76.9%
Decreased libido	35.7%	84.6%
Decreased spontaneous erections	35.7%	92.3%
Increased breast size	71.4%	100%
Decreased testicular size	7.1%	69.2%

*One patient has not completed the 12 months of treatment

Source: The authors

Biochemical and physical changes with hormone therapy group FtM

For the transition in transgender men, testosterone enanthate was used at a monthly dose of 250 mg in 11 patients and a 1000 mg of testosterone undecanoate quarterly in five of them. No patients were recorded with testosterone gel. In this group, the median time of institutional treatment was 8.5 months (IQR: 3–17.5), this being equal to or less than a period of 2 years in 14 of 16 patients.

The biochemical goal of estradiol suppression (<50 pg/ml after 3 months) was reached in 50% of patients (1 of 2 patients) and the total testosterone goal (>350 ng/dl) was achieved by 75% of patients (3 of 4 patients). However, after one year of

therapy, 66.6% (2 of 3 patients) obtained estradiol <50 pg/ml and 80% (4 of 5 patients) a total testosterone level of >350 – 700 ng/dl.

Regarding the assessment of the physical changes acquired with hormonal therapy, 11 characteristics were closely observed, finding that those that appeared most frequently in the first 3 months were amenorrhea, deepening of the voice and an increase of facial and body hair. After more than one year of treatment, this perception about gaining secondary male characteristics was present in more than 80% of the patients for 9 of the 11 parameters, with the less frequent being acne and vaginal atrophy (Table 3). These changes were self-reported and objectively verified by the treating physician at each follow-up visit.

Table 3. Physical changes of masculinization

Physical changes	<3 months (7 patients)	>12 months (7 patients)
Increased body hair	85.7%	100%
Acne	28.5%	28.5%
Increased facial hair	57.1%	100%
Increased muscle mass	28.6%	85.7%
Redistribution of body fat	28.6%	85.7%
Amenorrhea	85.7%	100%
Cliteromegaly	57.1%	100%
Deepening of voice	85.7%	85.7%
Decreased breast size	0%	85.7%
Vaginal atrophy	14.3%	28.6%
Increased libido	28.6%	85.7%

Source: The authors

Complications

24.3% (9 of 37 patients) experienced some complication associated with the hormonal preparations administered: 2 cases of acne, 3

of erythrocytosis and 4 of dyslipidemia, all of them corrected. However, no cardiovascular, thromboembolic or oncological events were recorded at the final follow-up date.

Gender affirmation surgery

In total, procedures were performed in 12 of 42 patients, 9 of 24 patients (37.5%) in the MtF group and 3 of 18 patients in the FtM group (17%). In the FtM patients, mastectomy was performed in all 3 cases (17%). In patients with MtF, the following gender-reassignment surgeries were performed in 2 patients (8.3%): gonadectomy, penectomy and creation of the neovagina, as well as augmentation mammoplasty in 2 patients (8.3%). Another gender affirmation therapy used was the laser for facial hair removal to improve the appearance of the skin. It was performed in 6 patients (25%); none of the trans women patients received speech and voice training.

Discussion

This series of cases summarizes the main characteristics of a group of 42 patients with gender dysphoria and constitutes the first study of this type carried out in Colombia. In our country there is no information about the incidence, prevalence and treatment units for patients with gender dysphoria; however, the number of transgender patients attended is increasing globally in new epidemiological studies (12). There is more knowledge about social stigma, the condition of discrimination and, in some cases, the abuse and violence that these patients face, all of which lead to situations of risk and marginalization and even to encountering barriers to accessing timely and adequate medical attention (17).

These barriers also appear because of the lack of medical personnel with sufficient knowledge for the care of patients with gender dysphoria. However, our country is not the only one to present said lack of knowledge and trained personnel, as it is evidenced by the findings made in the study carried out in the U.S. in 2016 by Irwig M. (18). By applying an anonymous survey to 80 participants (61 endocrinologists, 13 endocrinology fellows, 2 pediatric endocrinologists and 4 nurses), Irwig found that 63% of endocrinologists were willing to provide transgender care. However, the majority (59%) did not have these patients in their office. Interestingly, only 20% of them felt "very comfortable" when discussing the gender identity

and/or sexual orientation of a patient, and 33% of respondents did not feel competent to provide this type of care.

In Colombia, this panorama does not look more favorable. In 2011, as part of its public policy for the full guarantee of rights of LGBTI sectors, the Office of the Mayor of Bogotá showed that 54.4% of people with gender dysphoria had perceived their right to health as violated, and 43.84% were denied medical attention when they required it (14, 15). This fact seems to correlate with the delay between the onset time of symptoms and diagnosis of 15 years (median) found in this series. The same evaluation was carried out again by the Office of the Mayor of Bogotá in 2014, showing a discrete improvement in the perception of violated right to health at 45.8% (19), a figure that continues to be high.

In our population, the gender ratio (1.3:1) was slightly predominant for transgender women comparable to other European studies, such as the De Cuypere study (20), which indicates a gender ratio of 2:4:1 in Belgium for 2007. Nonetheless, it was lower than the statistical data of 6:1 from previous decades mentioned by Benjamin H. in 1999 (21). It even reflects a trend towards inversion in this distribution to a greater number of transgender men, as was observed in a study from 2015 (13), which evaluated the proportion of trans women and trans men in adolescents with gender dysphoria in Toronto and Amsterdam in two periods of time 1999 – 2005 and 2006 – 2013.

The sample of patients included a high percentage of patients with medical transition with hormones that affirm gender without prescription or medical supervision (self-administration of hormones) (57.1%) being 66.6% and 44.4% for the MtF and FtM groups, respectively. These results are well above the general average reported in the literature that ranges between 7.8% (0 % FtM and 19% MtF) (22) and 23% (6% FtM and 32% MtF) (23). They more closely resemble a study published in Thailand with 88.6% self-administration of hormones (24). Additionally, the simultaneous use of combination therapies with either 2 or more types of estrogen, estrogen and progestin or more than one type of estrogen and progestogen

was common in our patients. This tendency is not recommended as has been mentioned in previous studies (25). It is possible that these high rates of hormones self-administration are a reflection of the difficulties and/or fear on the part of patients to get comprehensive medical care, as suggested by Haan G. in a study of 314 transgender women in San Francisco in 2010 (26).

On the other hand, it is known that, from an early age, people with gender dysphoria have a higher prevalence of a wide spectrum of mental health alterations when compared to the general population (27). A significant finding in our series was the coexistence of some psychiatric disorder in 12.8% of patients, a fact that could be associated with negative experiences derived from discomfort due to gender incongruence, social and personal difficulties related to the condition, or fear of discrimination that, in some cases, also leads to late consultation (28).

Regarding the hormonal therapy used in transgender women, different types of estrogen and spironolactone were prescribed at appropriate doses to achieve the treatment goals (5). Most patients received conjugated estrogens, which was the therapy available in the Colombian health system in previous years. Nevertheless, with the inclusion of other types of estrogens in the health system, the current tendency is towards the widespread use of estradiol valerate. Although conjugated estrogen therapy can be used in these patients with no difference in the final gain of female secondary traits (9), it may be preferable to use other estrogenic therapies such as estradiol valerate (17- β -estradiol) to guarantee a better biochemical monitoring (7, 9). It is also recommended to reject the use of ethinylestradiol and to prefer transdermal patches in a population older than 40 years or with other factors that increase the risk of thromboembolic events (5, 29). Similarly, in the MtF patient group, no progestogens were used in any case, due to the controversy over their benefit in breast development and the risk of breast cancer and cardiovascular events (10).

Although the time of follow-up of our patients still does not allow to evaluate the final development of the physical changes, it was

possible to verify that the temporality of the appearance of female secondary features was correlated with the literature in which the increase of the breast tissue and the reduction of body and facial hair are the most frequently observed changes in the first 3 months of hormonal treatment (5, 7, 30).

Even though there are oral, topical, subcutaneous and nasal routes of testosterone administration, transgender men are traditionally treated with parenteral testosterone (7). The results found in the 18 FtM patients treated in our center were similar; although the follow-up time was also short, the evaluation of physical changes allowed corroborating that the increase of facial hair and amenorrhea are the changes that occur earlier (5, 8, 30).

This study revealed a low rate of complications related to hormonal therapy. Patients with acne were treated in the Department of Dermatology and those with dyslipidemia received conventional treatment. Although there were 3 cases of erythrocytosis in the FtM group, this alteration was corrected with the change in the periodicity of testosterone application. As reported by Pelusi C. *et al* (31) in a follow-up study after 12 months of treatment with 3 types of testosterone (enanthate, undecanoate and testosterone gel) these therapies were effective and safe. At the end of the observation period there was no registry of deaths, or cardiovascular, thromboembolic or oncological events attributed to the therapy. However, the probability of developing these events usually occurs in patients with longer periods of treatment (10 – 18.5 years) (10).

The number of patients undergoing gender reassignment surgery was scarce. However, this correlates with the short follow-up time patients have in the hospital and is in accordance with the recommendations of the international guidelines to perform these definitive treatments once the patient has completed at least 12 months of hormonal therapy and real-life experience assuming their new role (5, 7).

This study presents the results on the main clinical and demographic characteristics of patients with gender dysphoria treated in the San José de Bogotá hospital by the multidisciplinary

care group. It also addresses the experience gained with the use of different therapies during the process of gender affirmation, as well as physical and biochemical changes, and some aspects of safety with their use. The publication of these results will serve as an illustration of the processes that are currently carried out in a local hospital for the care of patients with dysphoria, in addition the dissemination of this information to the medical community (not only endocrinologists), to raise awareness and guide the timely approach to managing this group of patients (delays in care in years). Finally, our research has also shown that the number of patients who decide to consult is also increasing in our country. Despite this, our study lacks vital information related to other processes of gender affirmation, such as patient satisfaction, collaboration among team members, effectiveness in the care model and reduction of care barriers.

We found several limitations in the development of this work. One is related to the loss of information on biochemical variables of control goals achieved with harmonization. In some cases, this is due to administrative difficulties to obtain the complete collection of paraclinical exams indicated in each medical control; in other cases, to non-compliance by patients to scheduled appointments. There was also some incomplete data about some of the physical changes developed with hormonal therapy, a situation that could be attributed to problems with filling out the medical history in a consistent manner at each follow-up visit. Another important aspect was the short follow-up period of approximately 12 months, which did not allow for a full evaluation of the final objectives of the gender reassignment process or the appearance of long-term complications in both FtM and MtF groups.

A large part of the patients residing in the outskirts of Bogota are referred to centers of excellence currently active in Bogota. However, in other cities of the country, multidisciplinary groups are being formed for the comprehensive management of these patients. Another important limitation of this study has to do with the fact that the results of this study represent patients from a single tertiary care hospital in Bogotá. The care

provided to transgender patients in other facilities and regions of Colombia may be different.

Conclusion

Finally, the results of our series correlate with the world literature with an increase in patients with gender dysphoria. Although the diagnosis is still late, a predominance is maintained in the FtM group and a high rate of medical transition with hormones that affirm gender without prescription or medical supervision. With supervised hormonal therapy, physical and biochemical changes are achieved at 3 months in a manner similar to the one reported in other populations.

Although the success of the reassignment depends on the interaction of an interdisciplinary team, in our current setting there are still great limitations due to the presence of human, social and knowledge barriers. This description will serve as a starting point for future research that strengthens the care of patients with gender dysphoria in our context, considering that there are no similar studies published in Colombia to date.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Founding

The authors did not receive funding for the writing or publication of this article.

Acknowledgements

Dr. Luisa Montoya; Epidemiologist, Research Division, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Special thanks for her contribution as a Methodological Advisor in the development of this publication.

References

- [1] World Professional Association for Transgender Health (WPATH). Standards of care for the health of transsexual,

- transgender, and gender nonconforming people [7th Version]. 2012. <https://www.wpath.org/publications/soc>
- [2] Smith ES, Junger J, Derntl B, Habel U. The transsexual brain – A review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;59:251–66. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.008>
- [3] Ahmad S, Barrett J, Beaini AY, Bouman WP, Davies A, Greener HM, et al. Gender dysphoria services: a guide for general practitioners and other healthcare staff. *Sexual and Relationship Therapy.* 2013;28(3):172–85. <https://doi.org/10.1080/14681994.2013.808884>
- [4] Monro S. Non-binary and genderqueer: An overview of the field. *Int J Transgend.* 2019;20(2–3):126–31. <https://doi.org/10.1080/15532739.2018.1538841>
- [5] Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer WJ, Spack NP, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3132–54. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0345>
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM–5). Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- [7] Wylie K, Barrett J, Besser M, Bouman WP, Bridgman M, Clayton A, et al. Good practice guidelines for the assessment and treatment of adults with gender dysphoria. *Sexual and Relationship Therapy.* 2014;29(2):154–214. <https://doi.org/10.1080/14681994.2014.883353>
- [8] Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):301–11. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00036-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00036-X)
- [9] Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):291–300. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30319-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30319-9)
- [10] Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):635–42. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1038>
- [11] Ross MW, Wålinder J, Lundström B, Thuwe I. Cross-cultural approaches to transsexualism. A comparison between Sweden and Australia. *Acta Psychiatr Scand.* 1981;63(1):75–82. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1981.tb00652.x>
- [12] Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry.* 2015;30(6):807–15. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.005>
- [13] Aitken M, Steensma TD, Blanchard R, VanderLaan DP, Wood H, Fuentes A, et al. Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med.* 2015;12(3):756–63.
- [14] Lasso RA. Transexualidad y servicios de salud utilizados para transitar por los sexos-géneros (Transsexualism and health care services used to transit by the sexes-genders). *CES Psicología.* 2014;7(2):108–25. <https://doi.org/10.21615/cesp>
- [15] Alcaldía Mayor de Bogotá (Office of the Mayor of Bogota). Balances y perspectivas: política pública para la garantía plena de los derechos de las personas lesbianas, gays, bisexuales y transgeneristas —LGBT— y sobre identidades de género y orientaciones sexuales en el Distrito Capital. Bogotá. 2011. http://old.integracionsocial.gov.co/anexos/documentos/2014_politicas_publicas/politica_publica_lgbt_balances_y_perspectivas.pdf
- [16] Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al.

- Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3869–903. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658>
- [17] Winter S, Diamond M, Green J, Karasic D, Reed T, Whittle S, et al. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet.* 2016;388(10042):390–400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00683-8)
- [18] Irwig MS. Transgender care by endocrinologists in the United States. *Endocr Pract.* 2016;22(7):832–6. <https://doi.org/10.4158/EP151185.OR>
- [19] Mayorga Bautista MA. “En Bogotá se puede ser” o la territorialización de la política pública LGBTI en el Distrito Capital (2012–2014), un análisis desde la ética de Acción Sin Daño [Dissertation]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2015.
- [20] De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, Caraël B, Heylens G, Rubens R, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry.* 2007;22(3):137–41. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.10.002>
- [21] Benjamin H. The transsexual phenomenon. Düsseldorf: Symposion Publishing; 1999.
- [22] Leinung MC, Urizar MF, Patel N, Sood SC. Endocrine treatment of transsexual persons: extensive personal experience. *Endocr Pract.* 2013;19(4):644–50. <https://doi.org/10.4158/EP12170.OR>
- [23] Mepham N, Bouman WP, Arcelus J, Hayter M, Wylie KR. People with gender dysphoria who self-prescribe cross-sex hormones: prevalence, sources, and side effects knowledge. *J Sex Med.* 2014;11(12):2995–3001. <https://doi.org/10.1111/jsm.12691>
- [24] Guadamuz TE, Wimonasate W, Varangrat A, Phanuphak P, Jommaroeng R, McNicholl JM, et al. HIV prevalence, risk behavior, hormone use and surgical history among transgender persons in Thailand. *AIDS Behav.* 2011;15(3):650–8. <https://doi.org/10.1007/s10461-010-9850-5>
- [25] Sanchez NF, Sanchez JP, Danoff A. Health care utilization, barriers to care, and hormone usage among male-to-female transgender persons in New York City. *Am J Public Health.* 2009;99(4):713–9. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.132035>
- [26] de Haan G, Santos GM, Arayasirikul S, Raymond HF. Non-prescribed hormone use and barriers to care for transgender women in San Francisco. *LGBT Health.* 2015;2(4):313–23. <https://doi.org/10.1089/lgbt.2014.0128>
- [27] Connolly MD, Zervos MJ, Barone CJ, Johnson CC, Joseph CL. The mental health of transgender youth: advances in understanding. *J Adolesc Health.* 2016;59(5):489–95. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.06.012>
- [28] Seelman KL, Colón-Díaz MJP, LeCroix RH, Xavier-Brier M, Kattari L. Transgender noninclusive healthcare and delaying care because of fear: connections to general health and mental health among transgender adults. *Transgend Health.* 2017;2(1):17–28. <https://doi.org/10.1089/trgh.2016.0024>
- [29] Asscheman H, T’Sjoen G, Lemaire A, Mas M, Meriggiola MC, Mueller A, et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia.* 2014;46(7):791–5. <https://doi.org/10.1111/and.12150>
- [30] Seal LJ. A review of the physical and metabolic effects of cross-sex hormonal therapy in the treatment of gender dysphoria. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(Pt 1):10–20. <https://doi.org/10.1177/0004563215587763>
- [31] Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, et al. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med.* 2014;11(12):3002–11. <https://doi.org/10.1111/jsm.12698>

Artículo original

Prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos en Colombia

Karen Olivar-Carreño^{ID}¹, Laura Camargo-Agón^{ID}^{1,2}, Margarita Baldión^{ID}³,
Byron Cardoso^{ID}⁴, José Fernando Vera-Chamorro^{ID}^{1,5}

¹Universidad de los Andes, Grupo de Investigación PediAFe, Bogotá, Colombia

²Subdirección de Estudios Clínicos y Epidemiología Clínica (SECEC), Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

³Departamento de Patología y Laboratorio, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

⁴Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

⁵Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Olivar-Carreño K, Camargo-Agón L, Baldión M, Cardoso B, Vera-Chamorro JF. Prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos en Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e683. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.683>

Recibido: 5/Octubre/2021

Aceptado: 11/Enero/2022

Publicado: 16/Febrero/2022

Resumen

Contexto: Varios estudios han asociado un nivel bajo de vitamina D en la madre y sus recién nacidos con resultados adversos en el embarazo y etapa neonatal, como preeclampsia, parto prematuro, osteopenia y síndrome de dificultad respiratoria.

Objetivo: determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en gestantes y sus neonatos en un hospital de Bogotá, Colombia.

Metodología: estudio de corte transversal a través de la medición de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en sangre materna y sangre de cordón, empleando técnica de quimioluminiscencia. Se obtuvieron muestras periféricas de sangre neonatal si la muestra de cordón era < 30 ng/mL.

Resultados: se incluyeron 88 muestras maternas, 90 muestras de cordón (dos gestaciones gemelares) y 43 muestras periféricas neonatales. Según los rangos establecidos en el Consenso Global de la European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE), la prevalencia de hipovitaminosis D fue del 26%, 34% y 67% en gestantes, cordón umbilical y muestra neonatal periférica, respectivamente. De acuerdo con la Endocrine Society, la prevalencia encontrada fue de 66%, 83% y 100%, respectivamente. Se evidenció correlación positiva entre niveles maternos de 25(OH) D y niveles de sangre de cordón (Spearman's Rho 0,67, p < 0,001). En las madres con valores de suficiencia, un 12,3% de los neonatos bajo criterios ESPE y un 56,7% bajo Endocrine Society presentaron hipovitaminosis.

Conclusiones: se evidencia una alta prevalencia de hipovitaminosis D en neonatos y gestantes en la población a estudio. Los niveles de suficiencia maternos no garantizan niveles neonatales adecuados y la estimación de prevalencia varía significativamente según las guías diagnósticas empleadas.

Palabras clave: vitamina d, avitaminosis, recién nacido, mujeres embarazadas, calcitriol, factores de riesgo.

Destacados

- Varios estudios han asociado un nivel bajo de vitamina D en la madre y sus recién nacidos con resultados adversos en el embarazo y etapa neonatal.
- En este estudio, según el Consenso Global de la ESPE, la prevalencia de hipovitaminosis D fue del 26 %, 34 % y 67 % en gestantes, cordón umbilical y muestra neonatal periférica y de acuerdo con la Endocrine Society, la prevalencia fue de 66 %, 83 % y 100 %, respectivamente.
- Se evidenció correlación positiva entre niveles maternos de 25(OH) D y niveles de sangre de cordón (Spearman's Rho 0,67, p < 0,001).
- Se evidencia una alta prevalencia de hipovitaminosis D en neonatos y gestantes y los niveles de suficiencia maternos no garantizan niveles neonatales adecuados

Correspondencia: José Fernando Vera-Chamorro, Cra. 9 #116-20, oficina 617, Bogotá, Colombia.

Correo-e: jf.vera20@uniandes.edu.co

Prevalence of hypovitaminosis D in pregnant women and their newborns in Colombia

Abstract

Background: Several studies have associated low vitamin D status in mothers and their newborns with adverse pregnancy and neonatal outcomes, such as preeclampsia, preterm birth, osteopenia, and respiratory distress syndrome.

Objective: to examine the prevalence of hypovitaminosis D in pregnant women and their newborns in Bogotá, Colombia.

Methods: A cross-sectional study was performed measuring the 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels in maternal blood and cord blood by chemiluminescent immunoassay. Peripheral blood samples were obtained when cord blood levels were <30 ng/mL.

Results: The study included 88 blood samples from pregnant women, 90 cord blood samples (two twin births), and 43 peripheral neonatal blood samples. According to the ranges established by the Global Consensus of the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE), the prevalence of hypovitaminosis D were 26%, 34%, and 67% in pregnant women, umbilical cord, and neonates, respectively. According to ranges by the Endocrine Society, the prevalence was 66%, 83%, and 100%, respectively. Maternal 25(OH)D levels were found to be correlated with neonatal levels (Spearman's Rho 0.67, $p < 0.001$). According to the ESPE and Endocrine Society cut-off points, between 12.3% and 56.7% of neonates born to mothers with vitamin D sufficiency, had hypovitaminosis D.

Conclusions: The prevalence of hypovitaminosis D was high in pregnant women and neonates. Sufficient levels of vitamin D in the maternal sample did not guarantee adequate levels in this neonatal sample. The estimation of prevalence varies depending on which international diagnostic criteria guidelines are used.

Keywords: Vitamin D, Deficiency, Newborn, Pregnancy, Risk factors.

Destacados

- Several studies have associated a low level of vitamin D in the mother and her newborns with adverse pregnancy and neonatal outcomes.
- In this study, according to the ESPE Global Consensus, the prevalence of hypovitaminosis D was 26 %, 34 % and 67 % in pregnant women, umbilical cord and peripheral neonatal sample and according to the Endocrine Society, the prevalence was 66 %, 83 % and 100 %, respectively.
- There was a positive correlation between maternal 25(OH) D levels and cord blood levels (Spearman's Rho 0.67, $p < 0.001$).
- There is a high prevalence of hypovitaminosis D in neonates and pregnant women and maternal sufficiency levels do not guarantee adequate neonatal levels.

Introducción

La vitamina D es una prohormona, cuyos receptores son expresados en múltiples sistemas. La baja exposición a la luz solar y el pobre consumo de alimentos ricos en vitamina D puede causar hipovitaminosis D, tanto en gestantes como en el feto. Esta deficiencia afecta el desarrollo y la mineralización ósea fetal y ha sido identificada como un factor de riesgo para complicaciones tales como diabetes gestacional, preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso al nacer (1-3).

La medición se basa en la concentración de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en sangre, la cual constituye el reservorio en el ser humano con una vida media de 2-3 semanas (4, 5).

La síntesis cutánea es afectada por diversas condiciones como la estación del año, la latitud, la

altitud, el uso de bloqueador solar, la pigmentación de la piel, la exposición a la luz solar, el tiempo bajo techo y el tipo de ropa empleada (6, 7). La prevalencia mundial de hipovitaminosis D, cuando se define como un nivel de 25(OH)D < 20 ng/ml, varía de 6 a 68% (8), considerándose un problema de salud pública global (9).

En revisiones sistemáticas se evidencian niveles de 25(OH)D circulante < 20 ng/ml en mujeres embarazadas y sus recién nacidos entre 24,5-98% y 22-100%, respectivamente, y niveles < 10 ng/ml entre 16,7-80% y 22-82%, respectivamente (10). En Colombia, datos de la Encuesta Nacional de Nutrición de Colombia del 2015 revelaron que 6,7% de las mujeres en embarazo presentaron valores < 12 ng/ml y 42,5% niveles < 20 ng/ml (11). Actualmente, no existe un consenso en la literatura respecto a los puntos de corte para clasificación de dichos niveles (12).

En el 2015, la ESPE reunió expertos de más de 11 sociedades internacionales y recomendó la siguiente clasificación del estatus de vitamina D: suficiencia > 20 ng/ml, insuficiencia $12-20$ ng/ml y deficiencia < 12 ng/ml. La toxicidad fue definida como $25(\text{OH})\text{D}$ sérico > 100 ng/ml, con hipercalcemia y hormona paratiroidea (PTH) suprimida (13). Esta clasificación es congruente con la recomendación del Institute Of Medicine (IOM) (14). Por otra parte, la Endocrine Society recomienda niveles ≥ 30 ng/ml en categorías de riesgo como las mujeres embarazadas (15). Adicionalmente, existe también controversia entre distintas entidades en torno a la suplementación en gestantes (12, 16), ya que la deficiencia neonatal es causada en su mayor parte por deficiencia materna y puede tener consecuencias potencialmente mortales, como convulsiones hipocalcémicas y miocardiopatía dilatada en lactantes no suplementados (13).

El presente estudio permite determinar la prevalencia de hipovitaminosis D (deficiencia e insuficiencia) en gestantes y neonatos de un hospital universitario en la ciudad de Bogotá, Colombia, y evalúa la correlación entre niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ maternos, en sangre de cordón umbilical y en sangre periférica neonatal.

Materiales y métodos

Diseño de estudio y población

Se realizó un estudio de corte transversal incluyendo gestantes y sus recién nacidos, cuyo parto fue atendido en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (HU-FSFB) entre octubre del 2015 y mayo del 2016 en la ciudad de Bogotá, Colombia. Se excluyeron neonatos con síndromes genéticos, malformaciones congénitas o APGAR menor de 7 y gestantes con ingesta de corticoides o antiepilépticos. Se empleó un cuestionario y la revisión de la historia clínica para documentar características clínicas y demográficas, también se calculó el estado nutricional al final del embarazo según las Recomendaciones del IOM (17).

El cálculo del tamaño muestral se realizó considerando la estadística anual de nacimientos en la institución en años previos (enero 2012 -

diciembre 2013), en los que se registraron 1298 nacimientos. Dada la amplia variabilidad de la prevalencia reportada en la literatura y la ausencia de datos publicados para Colombia en la población a estudio, se empleó una prevalencia esperada del 50%, un error tipo I de 0,05 y precisión absoluta del 10%. Se obtuvo un tamaño muestral representativo de 90 parejas materna-neonato.

Toma y análisis de muestras

Las muestras se recolectaron secuencialmente. Tras la explicación del estudio, la resolución de dudas y la firma de un consentimiento informado, se realizó toma de muestra de sangre periférica en las gestantes y sangre de cordón al momento del parto. En los casos donde se evidenció un nivel de $25(\text{OH})\text{D}$ en sangre de cordón menor a 30 ng/ml, el neonatólogo y los representantes legales fueron informados y se solicitó autorización para toma de muestra en sangre periférica, con el fin de confirmar necesidad de suplementación. El equipo de neonatología decidió que los recién nacidos en quienes no se autorizó el muestreo periférico deberían recibir suplementos de vitamina D para evitar futuras complicaciones. Las muestras fueron procesadas para medición de $25(\text{OH})\text{D}$ en suero mediante inmunoanálisis quimioluminiscente, Architect 25 OH Vitamin D assay® (Salt Lake City/ UT/ USA), con técnica y equipo empleado y aprobado en el laboratorio institucional.

Análisis estadístico

Se definió el estatus de vitamina D según la clasificación de $25(\text{OH})\text{D}$, de acuerdo con los valores de la Endocrine Society y la ESPE, por lo que se analizaron dos grupos de datos de clasificación (13, 15). Las variables continuas fueron evaluadas mediante medidas de frecuencia central y dispersión y para determinar si las variables continuas presentaron una distribución normal se utilizó la prueba de Shapiro Wilk.

También se dirigió un análisis bivariado utilizando pruebas de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre factores clínico-demográficos y el nivel de $25(\text{OH})\text{D}$. Para determinar la relación entre niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ (maternos-cordón; maternos-neonatales; cordón-neonatales) se utilizó la correlación de Spearman y se realizó una comparación entre los valores de hipovitaminosis

determinadas por la ESPE y aquellos calculados con los valores de la Endocrine Society. Para comparar las proporciones de deficiencia, insuficiencia y suficiencia se utilizó la prueba de MacNemar, la significancia estadística se definió como valor $p < 0,05$ y los análisis fueron conducidos utilizando el Software R (Versión 3.6.4) 2019.

El protocolo fue aprobado por el Comité Corporativo de Ética en investigación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes del estudio.

Resultados

Se incluyeron un total de 90 neonatos y 88 gestantes (2 embarazos gemelares) con un rango de edad de 19–46 años. Las características clínico-demográficas de madres y neonatos se presentan en la tabla 1. De las 90 muestras en cordón, 75 presentaron niveles $25(\text{OH})\text{D} < 30$ ng/dl y se realizó muestra en sangre periférica para 43 neonatos, tras la autorización de los representantes legales (figura 1).

Tabla 1. Características demográficas de la población a estudio, gestantes (n = 88) y neonatos (n = 90)

Características maternas	Media o número	DS o porcentaje
Edad (años)	33,3	DS 0,5
Procedencia Bogotá	85	96,5%
Primigestante	52	59,8%
Complicaciones de la gestación		
Restricción de crecimiento intrauterino	5	5,7%
Diabetes gestacional	5	5,7%
Preeclampsia	2	2,3%
Otras*	15	17,0%
Suplementación vitamina D	47	53,4%
Tipo de parto, cesárea	66	75,0%
Índice de masa corporal †		
Bajo peso	16	18,2%
Normal	49	55,7%
Sobrepeso	14	15,9%
Obesidad	9	10,2%
Características de los neonatos		
Edad gestacional (semanas)	38,4	DS 0,1
Sexo femenino	50	55,6%
Peso al nacer (g)	3025,4	DS 419,2
Talla al nacer (cm)	50,23	DS 1,74

Los datos son presentados como medias (con DS: desviación estándar) o números (con porcentaje). *Otras complicaciones durante el embarazo: oligohidramnios (n = 3), hipotiroidismo gestacional (n = 2), ruptura prematura de membranas (n = 2), corioamnionitis (n = 1), colestasis hepática (n = 1), amenaza de aborto (n = 1), amenaza de parto pretérmino (n = 1), infección genitourinaria (n = 3), hipertensión gestacional (n = 1). †Al final del embarazo según guías del Institute of Medicine (17).

Fuente: elaboración propia.

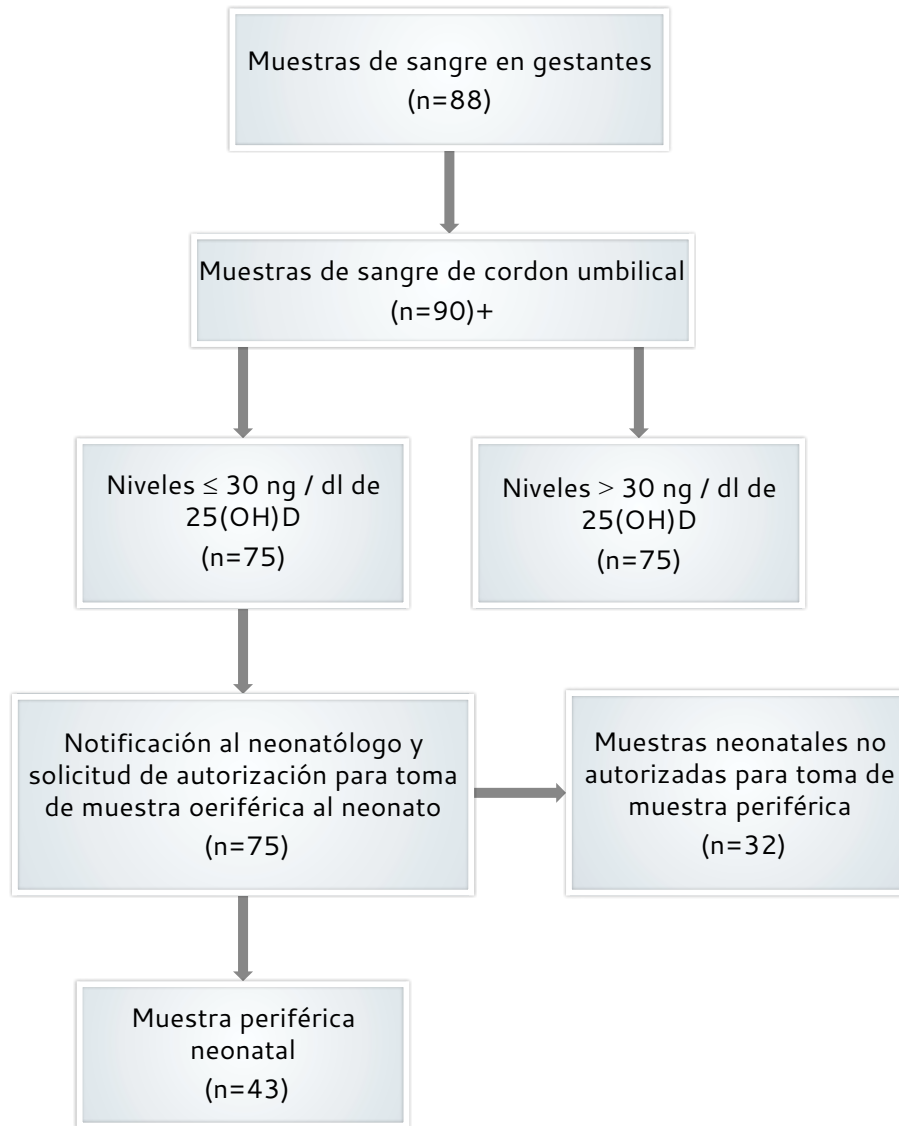


Figura 1. Flujograma de población a estudio

Nota aclaratoria: * Dos nacimientos de gemelos; † Todos los recién nacidos recibieron suplementos de vitamina D; (25(OH)D) 25-hydroxyvitamin D.

Fuente: elaboración propia.

Los niveles de 25(OH)D para gestantes y neonatos en sangre de cordón presentaron una distribución asimétrica positiva, no normal, bajo prueba de normalidad de Shapiro Wilk ($p < 0,01$ y $p = 0,02$, respectivamente). Por otro lado, el nivel de 25(OH)D para muestras neonatales periféricas presentó una distribución normal ($p = 0,55$). De acuerdo con los puntos de corte ESPE, la prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra

población fue del 26,1% ($n = 23$) y 33,4% ($n = 30$) en gestantes y sangre de cordón, respectivamente.

De acuerdo con la clasificación de la Endocrine Society, la prevalencia fue de 65,9% ($n = 58$) y 83,3% ($n = 75$); la tabla 2 muestra la distribución de las gestantes y las muestras de cordón umbilical dentro de las categorías de clasificación de niveles de 25(OH)D. Para las 43 muestras neonatales periféricas, la media de 25(OH)D fue de 18 ng/

ml ($\pm 5,6$). De acuerdo con la clasificación de la Endocrine Society, 67,4% (n = 29) presentaron deficiencia y 32,6% (n = 14) insuficiencia. En contraparte, según criterios de la ESPE, 14% (n = 6) presentaron deficiencia, 53,5% (n = 23) insuficiencia y 32,6% (n = 14) suficiencia.

En el análisis bivariado entre factores clínico-demográficos y nivel de 25(OH)D no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa en cuanto a ciudad de origen (p = 0,62), enfermedades durante el embarazo (p = 0,48), enfermedades previas al embarazo (p = 0,24), suplencia de vitamina D (p = 0,51), vía de parto (p = 0,51), índice de masa corporal de la madre al final del embarazo (p = 0,39) o sexo del recién nacido (p = 0,91), pero sí se encontró una correlación positiva significativa entre los niveles de 25(OH)D maternos y de cordón (Spearman rho 0,67; p < 0,001), maternos y periféricos neonatales (Spearman rho 0,65; p < 0,001) y entre muestras de cordón y periféricas neonatales (Spearman rho 0,73; p < 0,001).

La comparación de proporciones por prueba de MacNemar, entre los grupos de hipovitaminosis, según los puntos de corte de ambas guías internacionales mostraron diferencia significativa para los grupos de deficiencia y suficiencia (p < 0,001), sin diferencia significativa para el grupo de insuficiencia (p = 0,071). Comparando las prevalencias de hipovitaminosis de acuerdo con ambos criterios diagnósticos (ESPE y Endocrine Society), se encontró una variación del 39,8% en el grupo de gestantes, 49,9% en las muestras de cordón y de 32,5% en las muestras periféricas neonatales (tabla 2). Al comparar la clasificación materna frente a la neonatal según los dos puntos de corte, se encontró que, de acuerdo con la ESPE, del total de las 65 madres con suficiencia, 12,3% (n = 8) de las muestras en sangre de cordón presentaron hipovitaminosis. Utilizando como guía la clasificación de la Endocrine Society, de las 30 madres con suficiencia, 56,7% (n = 17) de las muestras en cordón demostraron hipovitaminosis (figura 2).

Tabla 2. Deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D por valores de referencia

	Media $\pm$ SD	Endocrine Society			European Society for Pediatric Endocrinology		
		Deficiencia n (%) < 20 ng/mL	Insuficiencia n (%) 20–30 ng/mL	Suficiencia n (%) > 30 ng/mL	Deficiencia n (%) < 12 ng/mL	Insuficiencia n (%) 12–20 ng/mL	Suficiencia n (%) > 20ng/mL
Gestantes n = 88	26,2 $\pm$ 10,9	22 (25,0)	36 (40,9)	30 (34,1)	3 (3,4)	20 (22,7)	65 (73,9)
Sangre de cordón n = 90	23,7 $\pm$ 8,4	29 (32,2)	46 (51,1)	15 (16,7)	7 (7,8)	23 (25,6)	60 (66,7)

Las muestras fueron tomadas en sangre periférica de gestantes y sangre de cordón en el momento del parto.
Puntos de corte de 25-hydroxyvitamina D Endocrine Society (15)
y European Society for Pediatric Endocrinology (13).

Fuente: elaboración propia.

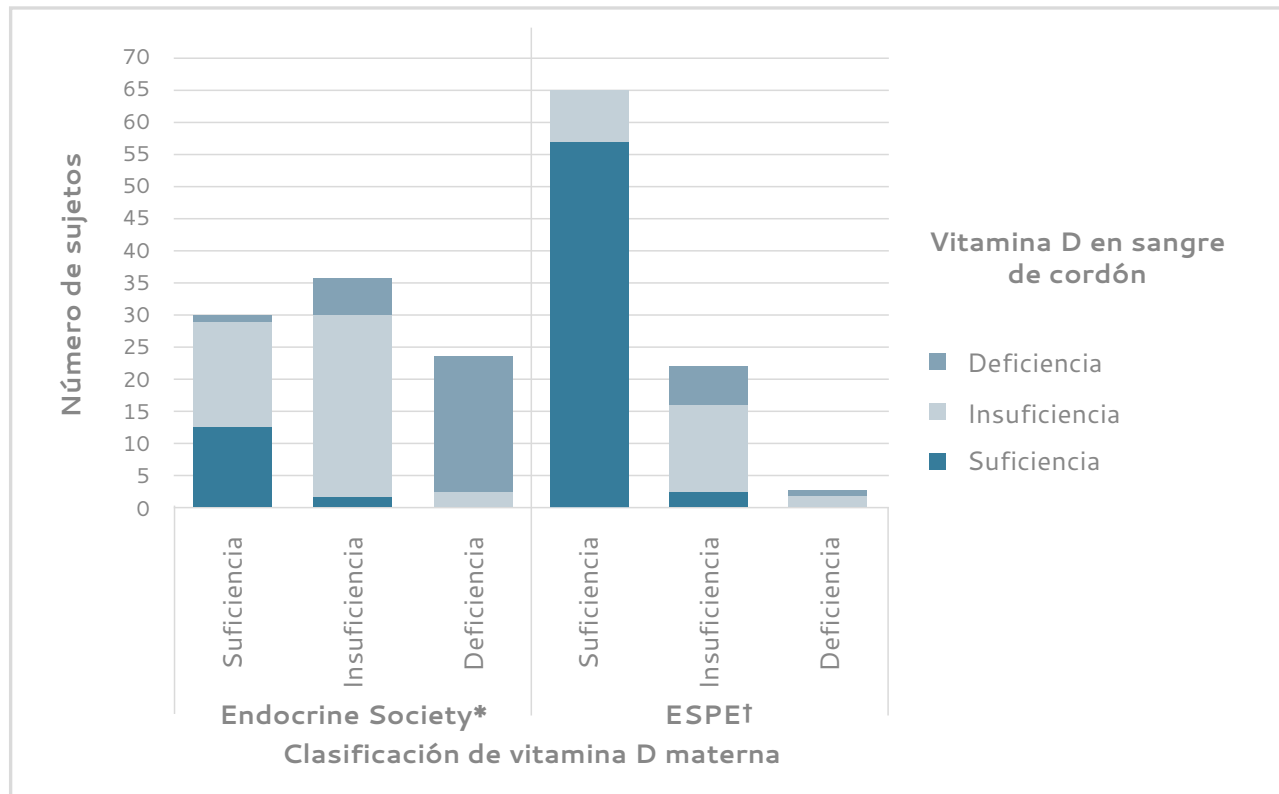


Figura 2. Clasificación de vitamina D en sangre de cordón por grupo de clasificación materna según clasificación Endocrine Society y ESPE

Nota aclaratoria: *Endocrine Society (11), † ESPE: European Society for Pediatric Endocrinology (13).

Fuente: elaboración propia.

Discusión

A nivel mundial se han reportado altas tasas de prevalencia de hipovitaminosis D, pero pocos estudios han sido reportados en países tropicales y latinoamericanos. En el metaanálisis de Saraf et al. (18), donde evaluaron prevalencia de hipovitaminosis D entre 1959 y 2014, encontraron prevalencias de hipovitaminosis D (< 30 ng/ml) en gestantes entre 46 y 83%, y para neonatos entre 30 y 93%. La prevalencia de hipovitaminosis en nuestra población se encuentra dentro de los rangos descritos por Saraf et al., aunque este metaanálisis no evaluó países de Latinoamérica (18).

En Brasil, un estudio realizado por Do Prado et al. que utilizó la clasificación de hipovitaminosis de la Endocrine Society, reportó deficiencia en 27% de las madres y 29,2% de los neonatos

(muestras en cordón umbilical) e insuficiencia en 15% de madres y 19,5% de los neonatos. Los niveles de hipovitaminosis hallados en nuestro estudio fueron mayores que en Brasil, un país con condiciones sociodemográficas similares a las nuestras, sin embargo, en este estudio reportaron un mayor porcentaje de madres con suplemento de vitamina D durante el embarazo (97,3%) (19). En relación a la Encuesta Nacional de Nutrición de Colombia, la prevalencia de hipovitaminosis D tomando como valor < 20 ng/ml es menor en nuestra población que en la población estudiada en la ciudad de Bogotá en dicho estudio (77,9% vs. 22%), lo que podría deberse a que nuestro hospital recibe pacientes con un estrato socioeconómico mayor al de la población general, adicionalmente, esta encuesta no menciona el momento de toma de muestras durante la gestación, ni sus resultados en la población neonatal (11).

Nuestros hallazgos indican que existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D en gestantes y neonatos en la población estudiada, a pesar de que nuestro país se ubica sobre la línea del Ecuador y más del 50% de las madres reportaron haber tomado algún suplemento de vitamina D; sin embargo, Bogotá es la tercera ciudad capital con mayor altura sobre el nivel del mar (latitud N4°36'34.96", altitud 2,640 m, 8,660 ft sobre el nivel del mar) y la altitud es uno de los factores que más se correlacionan con deficiencia de vitamina D, con un aumento de 4% de deficiencia por cada 100 m sobre el nivel del mar (11). Otro factor de riesgo para alteración de los niveles de vitamina D en regiones del trópico es la contaminación ambiental, la cual afecta la cantidad de radiación solar, generando una disminución en el porcentaje de luz UVB captado por la piel (20,21). En Bogotá, se han reportado niveles elevados de partículas con diámetro menor a 10 µm (PM10), indicador de contaminación ambiental con subsecuente efecto en la disminución de exposición a radiación solar (21-23).

Adicionalmente, aunque gran parte de nuestra población utilizó suplementos de vitamina D, en nuestro país aún no está estandarizada la suplementación durante el embarazo y la mayoría los suplementos multivitamínicos usados contienen 400 UI de vitamina D, menor a la recomendación de 600 UI/día de las guías internacionales (13). Sumado a esto, en nuestra ciudad la alta prevalencia de población mestiza y afroamericana, la presencia de sobrepeso y síndrome metabólico, el uso excesivo de protector solar y la ingesta inadecuada de alimentos ricos en vitamina D son identificados como posibles factores de riesgo de hipovitaminosis D (24).

La correlación positiva entre niveles maternos-neonatales encontrada en este estudio fue congruente con lo reportado en la literatura en otras poblaciones, donde los niveles neonatales corresponden aproximadamente al 60-85% de los niveles maternos (25-28). Durante el embarazo, la 1,25-dihidroxitamina D aumenta temprano en la gestación y continúa aumentando hasta el parto, este gran aumento parece depender de los niveles de 25(OH)D disponibles (29), por lo tanto, se deben mantener niveles suficientes para permitir el incremento de 1,25-dihidroxitamina

D en esta etapa (3) y es por esta razón que la suplementación durante el embarazo parecería una manera plausible de disminuir la deficiencia de vitamina D; sin embargo, los resultados de distintos metaanálisis muestran resultados contradictorios.

La Organización Mundial de la Salud y la última revisión Cochrane coinciden en que hasta el momento no se recomienda de forma rutinaria la suplencia, pues se requiere una mayor evidencia y se presume que poblaciones sin deficiencia de vitamina D pueden tener pocos beneficios a cualquier dosis, mientras que poblaciones deficientes pueden requerir altas dosis para aumentar el nivel de vitamina D y lograr beneficios clínicos (12).

La ausencia de consenso en cuanto a la definición de hipovitaminosis en la población de gestantes y recién nacidos dificulta la interpretación de los resultados y de políticas de salud pública. Los valores referenciados en la literatura para suficiencia de vitamina D varían de 20 a 32 ng/mL (13, 15, 16, 30); sin embargo, en su mayoría las guías están realizadas para población adulta y pediátrica, sin tener en cuenta la población neonatal.

Otra dificultad es la variabilidad en la medición de 25(OH)D (31). El programa de estandarización de vitamina D de la Oficina de Suplementos Dietéticos (VDSP) facilita la estandarización de la variabilidad y el sesgo interensayo de las mediciones de 25(OH)D, recomendando un coeficiente de variación (CV) del 10% para laboratorios clínicos (32). Algunas sociedades argumentan que, en la práctica clínica, apuntar a los rangos más altos no lleva a toxicidad y sí parece prudente para evitar las múltiples consecuencias de la deficiencia de vitamina D a un bajo costo (15).

En nuestro estudio, más del 90% de los neonatos de madres con deficiencia o insuficiencia de vitamina D presentaron hipovitaminosis de algún grado y aun cuando las madres presentaron suficiencia, esto no se reflejó en suficiencia de todos los neonatos, por lo que un valor superior de corte en las maternas parecería más seguro para la salud ósea y metabólica del recién nacido. Por otro lado, la ESPE, en concordancia con el IOM, argumenta que estudios han demostrado

que la PTH aumenta con niveles menores a 13,6 ng/mL y que el raquitismo nutricional ocurre en niveles menores a 12–13,6 ng/mL (33), sin embargo, para aportar mayor seguridad aconsejan niveles de al menos 20 ng/mL, considerando las variaciones estacionales (13).

Conclusión

El presente estudio evidencia que existe una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en neonatos y gestantes en un centro clínico en Bogotá, Colombia, con una correlación positiva significativa entre los niveles maternos–neonatales. Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentra un tamaño de muestra relativamente pequeño, pero representativo de las embarazadas que acuden a nuestro hospital. Adicionalmente, no se realizó un registro de las características de piel de las madres, niveles de exposición a luz solar, ingesta dietaria o uso de protector solar, los cuales son factores que modifican los niveles de vitamina D.

Dado que la suplementación de mujeres embarazadas con vitamina D reduce el riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, bajo peso al nacer y puede reducir el riesgo de hemorragia posparto grave, debemos tener recomendaciones claras respecto a la suplementación o la toma de estos niveles (3). Consideramos la clasificación de niveles de 25(OH)D planteada por la ESPE, ya que tienen evidencia de seguridad y podría utilizarse en nuestra población.

Teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas, para tomar las medidas de salud pública recomendadas es necesario realizar estudios en poblaciones de mayor tamaño y definir un consenso, dada la variabilidad de las guías internacionales. Adicionalmente, se requieren más estudios en nuestra población donde se determine el beneficio de tamizaje y suplementación de las mujeres embarazadas, así como sus posibles beneficios en la salud neonatal.

Agradecimientos

Agradecemos a todas las madres y ginecólogos quiénes participaron en este estudio.

Un agradecimiento especial a Gerardo Ávila por su colaboración con el análisis e interpretación de los datos.

Declaración de fuentes de financiación

El equipo necesario para el procesamiento de las muestras fue provisto por el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y no se contaron con fuentes de financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de intereses.

Referencias

- [1] Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology*. 2014 mzo.;25(2):207–14. DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000039>
- [2] Khalessi N, Kalani M, Araghi M, Farahani Z. The Relationship between Maternal Vitamin D Deficiency and Low Birth Weight Neonates. *J Family Reprod Health*. 2015 sept.;9(3):113–7.
- [3] Palacios C, Kostiuik LK, Pena–Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 jul.;7:CD008873. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>
- [4] Wang S. Epidemiology of vitamin D in health and disease. *Nutr Res Rev*. 2009 dic.;22(2):188–203. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954422409990151>
- [5] Santamaria C, Bi WG, Leduc L, Tabatabaei N, Jantchou P, Luo Z–C, et al. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta–analysis. *Br J Nutr*. 2018 febr.;119(3):310–9. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114517003646>

- [6] Navarro-Valverde C, Quesada-Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6(supl. 1). DOI: <https://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000500002>
- [7] Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian journal Endocrinol Metab.* 2013 en.;17(1):76-82. DOI: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107862>
- [8] Randev S, Kumar P, Guglani V. Vitamin D Supplementation in Childhood – A Review of Guidelines. *Indian J Pediatr.* 2018 mzo.;85(3):194-201. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2476-0>
- [9] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 oct.;144:138-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
- [10] Hajizadeh S, Rankin-Shary J, Gayle-Reed S, Lynn-Wagner C. The prevalence of hypovitaminosis D and its risk factors in pregnant women and their newborns in the Middle East: A systematic review. *Int J Reprod Biomed.* 2019 oct.;17(10):685-708. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i10.5284>
- [11] Beer RJ, Herrán OF, Villamor E. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in a tropical setting: results from a nationally representative survey. *Am J Clin Nutr.* 2020 oct. 1;112(4):1088-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa197>
- [12] Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2017 nov. 29;359:j5237. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5237>
- [13] Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 febr.;101(2):394-415. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>
- [14] Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, Bidhendi-Yarandi R, Minooee S, Hollis BW, et al. Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Program: A Stratified Randomized Field Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 01;103(8):2936-48. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00109>
- [15] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 jul.;96(7):1911-30. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [16] Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodini I, Falchetti A, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients.* 2018 abr. 27;10(5). <https://doi.org/10.3390/nu10050546>
- [17] Institute of Medicine (US), National Research Council (US). Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Rasmussen KM, Yaktine AL, editores. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
- [18] Saraf R, Morton SM, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016;12(4):647-68. DOI: <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>
- [19] Rúbia M, Cardoso M, Cássia FD, Oliveira C, Franklin K, Aparecida S, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in women and newborns in the immediate postpartum period. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(3):286-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.009>

- [20] Hosseini F, Pour SH, Heibatollahi M, Moghbel N, Asefzade S, Azizi F. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2010 ag.;10:519. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-519>
- [21] Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyl JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child*. 2002 ag.;87(2):111-3. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.87.2.111>
- [22] Gaitán M, Cancino J, Behrentz E. Analysis of Bogota's Air Quality. *Rev Ing*. 2007 nov;26:81-91. DOI: <https://doi.org/10.16924/revinge.26.10>
- [23] Ramírez O, Sánchez-de la Campa AM, Amato F, Catacolí RA, Rojas NY, de la Rosa J. Chemical composition and source apportionment of PM10 at an urban background site in a high-altitude Latin American megacity (Bogota, Colombia). *Environ Pollut*. 2018 febr.;233:142-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.045>
- [24] Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, Gómez-Ortiz A, González MÁ, Guzmán R, Martínez-Reyes JI, et al. Guías y consensos Vitamina D. *Med*. 2017;39(2):140-57.
- [25] Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 my.;202(5):429.e1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.002>
- [26] Mansur JL. Vitamin D in pediatrics, pregnancy and lactation. *Arch Argent Pediatr*. 2018 ag.;116(4):286-90.
- [27] Keller A, Handel MN, Frederiksen P, Jacobsen R, Cohen AS, McGrath JJ, et al. Concentration of 25-hydroxyvitamin D from neonatal dried blood spots and the relation to gestational age, birth weight and Ponderal Index: the D-test study. *Br J Nutr*. 2018 jun;119(12):1416-23. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114518000879>
- [28] Sideri V, Antonakos G, Fretzayas A, Attilakos A, Chrelias C, Papaevangelou V, et al. Hypovitaminosis D in Healthy Pregnant Women and their Newborns in Greece. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(2):159-65. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871530318666180723103117>
- [29] Best CM, Pressman EK, Queenan RA, Cooper E, Vermeylen F, O'Brien KO. Gestational Age and Maternal Serum 25-hydroxyvitamin D Concentration Interact to Affect the 24,25-dihydroxyvitamin D Concentration in Pregnant Adolescents. *J Nutr*. 2018 jun. 1;148(6):868-75. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy043>
- [30] ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011 jul.;118(1):197-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318227f06b>
- [31] Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 jul.;58(5):411-33. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-273000003388>
- [32] Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM, Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:32-40. DOI: https://doi.org/10.1096/fasebj.26.1_supplement.41.1
- [33] Atapattu N, Shaw N, Högl W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res*. 2013 nov.;74(5):552-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2013.139>

Revisión

Coma mixedematoso: una emergencia endocrina

Katherin Garcés Yepes ¹, Gloria Alejandra Jaramillo Montoya ¹,
Carolina Correa González ¹, Valeria Torres Yepes ¹, Maria Camila Thowinson ¹,
Natalia Aristizabal Henao ¹

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Cómo citar: Garcés-Yepes K, Jaramillo-Montoya GA, Correa-González C, Torres-Yepes V, Thowinson MC, Aristizabal-Henao N. Coma mixedematoso: una emergencia endocrina. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9 (1):e662. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.662>

Recibido: 16/Octubre/2020

Aceptado: 1/Febrero/2022

Publicado: 7/Febrero/2022

Resumen

Contexto: el hipotiroidismo es una entidad muy frecuente en Endocrinología, siendo el coma mixedematoso su complicación más grave, la cual requiere un manejo multidisciplinario y urgente para evitar un desenlace fatal.

Objetivo: hacer una revisión actualizada acerca del coma mixedematoso que ayude al personal de la salud a hacer un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno de dicha patología.

Metodología: se realizó una revisión exhaustiva en las bases de datos electrónicas: PubMed, LILACS y Scielo, incluyendo literatura publicada entre los años 2000 y 2019, tanto en inglés como en español, de acuerdo con las palabras clave mencionadas.

Resultados: el coma mixedematoso es la complicación más grave del hipotiroidismo, presenta una incidencia de 0,22-1/millón/año (4-5), siendo más prevalente en la población mayor de 60 años y en el sexo femenino. Gracias al reconocimiento oportuno por medio de la clínica y escalas de riesgos, las tasas de mortalidad han disminuido de un 60-80% a un 20-25%. El tratamiento debe llevarse a cabo lo más rápido posible, idealmente en una unidad de cuidados intensivos, en la cual se debe asegurar un monitoreo continuo del estado cardiorrespiratorio del paciente junto con medidas de soporte, administración temprana de hidrocortisona, comienzo de tiroxina y el tratamiento agresivo del factor precipitante del coma mixedematoso.

Conclusiones: el coma mixedematoso es una urgencia endocrinológica que debe sospecharse en todo paciente hipotiroideo con alteración del sensorio e inestabilidad hemodinámica. Su tratamiento acertado y diagnóstico temprano y oportuno evita desenlaces catastróficos y disminuye la morbilidad y mortalidad asociada a dicha patología.

Palabras clave: coma mixedematoso, hipotiroidismo severo, emergencia tiroidea, estado descompensado, diagnóstico, tratamiento.

Destacados

- Debido a la dificultad en la diferenciación de un coma mixedematoso de un hipotiroidismo severo, resulta importante el reconocimiento oportuno de esta emergencia endocrina por la probabilidad de un desenlace fatal ante la ausencia de un tratamiento.
- Se expone el puntaje de Popoviciu como una herramienta clínica y práctica para el diagnóstico del coma mixedematoso.
- El tratamiento se debe realizar en unidades de cuidado intensivo y se basa en medidas de soporte, esteroides y reemplazo hormonal.

 **Correspondencia:** Katherin Garcés Yepes, Calle 78B # 72A - 109, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Correo-e: katheringyepes@gmail.com

Myxedema coma: an endocrine emergency

Abstract

Context: Hypothyroidism is a very frequent entity in Endocrinology, being myxedema coma its most serious complication, which requires urgent multidisciplinary management to avoid a fatal outcome.

Objective: To make an updated review of myxedema coma to help health personnel to make an early diagnosis and timely treatment of this pathology.

Methodology: An exhaustive review was carried out in the electronic databases: PubMed, LILACS and Scielo, including literature published between 2000 and 2019, both in English and Spanish, according to the keywords mentioned.

Results: Myxedema coma is the most severe complication of hypothyroidism, with an incidence of 0.22–1/million/year (4–5), being more prevalent in the population over 60 years of age and in women. Thanks to timely recognition by clinical examination and risk scales, mortality rates have decreased from 60–80 % to 20–25 %. Treatment should be carried out as quickly as possible, ideally in an intensive care unit, in which continuous monitoring of the patient's cardiorespiratory status should be ensured along with supportive measures, early administration of hydrocortisone, initiation of thyroxine and aggressive treatment of the precipitating factor of myxedema coma.

Conclusions: Myxedema coma is an endocrinologic emergency that should be suspected in every hypothyroid patient with altered sensory and hemodynamic instability. Its correct treatment and early and timely diagnosis avoids catastrophic outcomes and reduces morbidity and mortality associated with this pathology.

Keywords: Myxedema coma, severe hypothyroidism, thyroid emergencies, decompensated state, diagnosis, management.

Highlights

- Due to the difficulty in differentiating myxedema coma from severe hypothyroidism, early recognition of this endocrine emergency is important because of the likelihood of a fatal outcome in the absence of treatment.
- The Popoveniuc score is presented as a clinical and practical tool for the diagnosis of myxedema coma.
- Treatment should be performed in intensive care units and is based on supportive measures, steroids and hormone replacement.

Introducción

El coma mixedematoso es la máxima expresión del hipotiroidismo descompensado, producto de una disminución grave y prolongada de las hormonas tiroideas y que resulta en un estado de deterioro mental y orgánico potencialmente mortal (1–3)

En esta situación clínica, el organismo es incapaz de mantener la homeostasis a través de adaptaciones neurovasculares que resultan fundamentales para la estabilidad hemodinámica, de forma que se manifiesta por la ocurrencia simultánea de hipotermia, hipotensión, letargia, inestabilidad hemodinámica y alteración del sensorio, acompañado o no, depende de si es primario o secundario de niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides o tirotrópica (TSH) y disminuidos de hormonas tiroideas periféricas (T3 y T4); sin embargo, estas alteraciones de laboratorio no se relacionan con la gravedad del cuadro. Las alteraciones del sensorio

van desde la letargia hasta el estupor y solo en los casos más graves llega al coma (3).

Dado que se carece de criterios definitivos que permitan diferenciar el coma mixedematoso de un hipotiroidismo severo, resulta importante el reconocimiento oportuno de esta emergencia endocrina por la probabilidad de un desenlace fatal ante la ausencia de un tratamiento apropiado. De acuerdo con lo anterior, nuestro objetivo es hacer una revisión de la literatura acerca de las herramientas diagnósticas y las estrategias terapéuticas en coma mixedematoso.

Materiales y métodos

Es así como se investigó en la base de datos electrónica PubMed, Lilacs y Scielo, incluyendo las palabras clave mencionadas anteriormente para hacer las búsquedas e incluyendo la literatura publicada entre los años 2000 y 2019. Se incluyeron artículos en inglés y español.

Historia

El coma mixedematoso fue descrito inicialmente en 1879 por William Ord del St. Thomas Hospital en Londres. Más adelante, en un informe presentado por la Clínica de Londres en 1888, se encontró que dos de doce pacientes con hipotiroidismo habían muerto posiblemente por coma mixedematoso; sin embargo, es el médico inglés Vicent Summers del Walton Hospital de Liverpool, quien utiliza por primera vez el término de coma mixedematoso en 1953, luego de observar cuatro casos fatales de pacientes con manifestaciones de mixedema y en un estado comatoso (4).

Resultados

Epidemiología

Esta entidad es infrecuente, con una incidencia de 0,22–1/millón/año (4–5) y se ha encontrado

con mayor prevalencia en la población mayor de 60 años de edad, en la cual más del 90% de los casos se presentan durante el invierno (4), probablemente por las alteraciones del termostato relacionadas con la edad y la disminución de la producción de calor secundario al hipotiroidismo y en mujeres, teniendo en cuenta que la disfunción tiroidea se presenta en una relación mujer: hombre de 4:1 y hasta 8:1 para coma mixedematoso, lo que explica que el 80% ocurra en pacientes de sexo femenino (1, 4, 5).

Tiene varios factores precipitantes (tabla 1) que incluyen: el invierno (en los países con estaciones), además de situaciones de estrés como infecciones, administración de depresores del sistema nervioso central o la suspensión abrupta de la suplencia con hormona tiroidea (levotiroxina) (6). La principal comorbilidad asociada son las enfermedades cardiovasculares (5).

Tabla 1. Principales factores precipitantes

Alteraciones sistémicas
Infecciones urinarias y respiratorias
Celulitis
Falla cardíaca
Anemia
Insuficiencia renal
Tromboembolismo pulmonar
Accidente cerebrovascular
Disfunción gastrointestinal
Sepsis
Cirrosis
Pancreatitis
Infarto agudo del miocardio
Traumatismos
Sangrados gastrointestinales
Abdomen agudo
Estrés quirúrgico
Fracturas, principalmente de la cadera

Alteraciones metabólicas
Hiponatremia (< 135 mEq/L) Hipercalcemia Hipoglucemia (< 60 mg/dL) Hipoxemia/PO ₂ < 55 mmHg) Hipercapnia (PCO ₂ ≥ 50 mmHg)
A nivel hospitalario
Anestésicos Sedantes Narcóticos Analgésicos Antidepresivos Hipnóticos Antipsicóticos Depresores del sistema respiratorio que empeoran el estado neurológico
Medicamentos
Inhibidores de la tirosina quinasa Amiodarona Litio Suspensión de LT4
Otros
Ingesta de Bok Choy, repollo chino que contiene la mirosinasa; una enzima que promueve la producción de tiocianatos, oxazolidinonas y nitrilos que no permite la recaptación del yodo y, por consiguiente, la producción de hormonas tiroideas. Descontinuar el tratamiento para el hipotiroidismo Frío (3, 5, 7, 12–14).

Fuente: elaboración propia, teniendo como referencia la información obtenida de la referencia 3.

Hasta hace unos años, la tasa de mortalidad llegaba a cifras del 60–80%, pero actualmente se encuentran valores de 20–25% (4), lo que muestra la gran importancia del reconocimiento de factores de riesgo o condiciones precipitantes, el diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno.

Etiología

El coma mixedematoso es desencadenado por la disminución abrupta, prolongada y grave de

hormonas tiroideas (5, 7). Es una entidad clínica multifactorial desencadenada por una variedad de factores o enfermedades no tiroideas que llevan a un compromiso multisistémico, el cual, si no es tratado de forma oportuna, puede provocar un desenlace fatal (5).

Esta condición tiene su origen en un hipotiroidismo, siendo la causa más común de este la tiroiditis autoinmune (85%) (5), aunque también

causas como tratamiento con yodo radioactivo por hipertiroidismo o cáncer, el uso de amiodarona o litio, el hipotiroidismo central (que implica el 5–15%) y la cirugía tiroidea, pueden explicar la deficiencia de hormonas tiroideas (5, 8, 9)

Menos del 50% de los casos tienen un factor precipitante que sea evidente (10). Al ser una entidad clínica infrecuente, la posibilidad de no ser diagnosticado es alta en los servicios de emergencias (11).

Fisiopatología

Es un síndrome en el cual están implicados mecanismos neurovasculares adaptativos, presentes en el paciente con hipotiroidismo grave, que se pierden como respuesta a un factor precipitante que causa una disminución anormal de T4 y, posteriormente, producen una disminución de la T3 periférica a nivel intracelular, con la elevación consecuente de la TSH (si es hipotiroidismo primario) o una concentración normal o baja de la misma (si se refiere a hipotiroidismo secundario) (3, 4, 8). La magnitud de los cambios en los niveles hormonales medidos por el laboratorio no predice la severidad del cuadro, ya que pacientes con TSH francamente elevadas pueden compensar el estado hipotiroideo y otro tipo de pacientes con elevaciones mínimas de la TSH pueden desencadenar la enfermedad (3, 4).

En el sistema nervioso central ocurre una disminución en la termogénesis que se traduce en hipotermia ($< 35^{\circ}$) y, en un periodo variable de tiempo, alteración del estado mental. A nivel respiratorio se produce depresión respiratoria con un aumento en las concentraciones de CO_2 (dióxido de carbono) e hipoxemia, lo cual genera insuficiencia respiratoria y, a medida que avanza, anoxia cerebral, por lo que se puede requerir ventilación mecánica e intubación (4, 7, 8). También pueden presentarse arritmias y bradicardia (< 60 latidos/minuto) por disminución del inotropismo con disminución del gasto cardíaco e hipotensión arterial ($< 90/60$ mmhg) que lleva a choque cardiogénico (4, 7). Finalmente, hay un aumento de la permeabilidad vascular, una disminución de la excreción renal de agua libre y un aumento de la secreción de la hormona antidiurética que causa edema e hponatremia (4).

Los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca congestiva, el sangrado gastrointestinal, la interrupción de la terapia con tiroxina y algunos fármacos como narcóticos, tranquilizantes, sedantes y anestésicos pueden precipitar el desarrollo del coma mixedematoso, entre otros (3, 12).

Se ha descrito casos más raros en los cuales pacientes sin antecedentes de enfermedad tiroidea desarrollan un coma mixedematoso, así como ha sido descrito asociado a la ingesta de aripiprazol y sertralina (13).

Manifestaciones clínicas

Los receptores de las hormonas tiroideas se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, incluyendo corteza, cerebelo, oído, hipocampo, tejido adiposo, músculo, entre otros; por ende, la forma extrema del hipotiroidismo puede afectar a los diferentes sistemas. Los signos clave del coma mixedematoso son el deterioro del sensorio, la hipotermia y la hipotensión; sin embargo, la bradicardia, la hipoventilación y la hponatremia generalmente están presentes (4).

En el sistema nervioso central ocurre una disminución en el flujo sanguíneo y en el metabolismo de la glucosa, de modo que se pueden presentar diversas manifestaciones como depresión, pérdida de la memoria, ataxia, psicosis y convulsiones hasta en un 20% de los pacientes (14); adicionalmente, se puede presentar neuropatía periférica sensitiva y motora (4). En Argentina, Díaz et al. realizaron un estudio en 27 pacientes diagnosticados con hipotiroidismo, de los cuales solo 8 presentaban un estado de coma según la escala de Glasgow (3/15) y 12 pacientes presentaban un deterioro leve (Glasgow 10–14/15) (4).

Las hormonas tiroideas intervienen en la duración del potencial de acción y en las corrientes de repolarización de los miocardiocitos a través de mecanismos genómicos y no genómicos (15). Las manifestaciones cardiovasculares del hipotiroidismo incluyen bradicardia, presión de pulso reducida, hipertensión y precordio hipodinámico (3); la arritmia cardíaca más frecuente es la bradicardia sinusal, sin embargo, se han reportado casos con complejos QRS de bajo

voltaje, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, *torsades de pointes* y fibrilación ventricular, siendo el paro cardíaco súbito poco frecuente (16).

Durante el coma mixedematoso disminuye la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia (6), así que como consecuencia de la falta de respuesta del centro respiratorio, los pacientes pueden requerir soporte ventilatorio (3). Adicionalmente, la presencia de bocio, macroglosia y edema de nasofaringe y laringe contribuyen a la obstrucción de la vía aérea, pueden cursar con miopatía tiroidea, derrame pleural y neumonía, lo cual exacerba la acidosis respiratoria (4).

A nivel renal se encuentra una disminución de la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal con un incremento en el agua corporal total (13); por otra parte, la insuficiencia renal puede surgir como consecuencia de la rabdomiólisis subyacente (16). Con respecto a las alteraciones hidroelectrolíticas, la hiponatremia es un hallazgo frecuente debido a que se presenta una secreción inadecuada de la hormona antidiurética sérica y se genera un retardo en la excreción de agua más que un defecto en los mecanismos de dilución (17, 18).

En el tracto gastrointestinal se pueden producir alteraciones neuropáticas que resultan en atonía gástrica y disminución de la motilidad intestinal, lo que explica la aparición de íleo paralítico y megacolon tóxico (4, 13), además, se puede presentar sangrado gastrointestinal secundario a coagulopatía asociada (19), considerando que durante el hipotiroidismo grave se presenta un mayor riesgo de hemorragia, causado por un síndrome de Von Willebrand adquirido y disminución de los factores V, VII, VIII, IX y X (20). Finalmente, los pacientes cursan con menor respuesta inmunológica y granulocitopenia, lo cual predispone al desarrollo de infecciones graves (13).

Diagnóstico

Requiere un alto índice de sospecha clínica y deberá pensarse en un diagnóstico de coma mixedematoso en cualquier paciente con alteración del sensorio, hipotermia o ausencia de fiebre en presencia de infección con hipotensión,

hiponatremia o hipercapnia sin otra causa aparente (4, 10) y en pacientes con o sin historia conocida de disfunción tiroidea o hipofisiaria. Además, deberán buscarse los síntomas característicos de un hipotiroidismo severo (piel fría, seca, gruesa y descamativa, mixedema facial, periorbitario en manos y pies, alopecia, madarosis supraciliar, macroglosia, hipotermia, bradicardia, hipotensión arterial, depresión respiratoria, hiporreflexia, entre otros).

Los laboratorios deben incluir mediciones de TSH, T4 (tiroxina) libre, T3 (triyodotironina) total para distinguir entre un hipotiroidismo central o primario, teniendo en cuenta como diagnóstico diferencial el síndrome del eutiroidismo enfermo que se presenta en pacientes en condición crítica (por lo cual puede ser que la tirotrópina o TSH no esté tan elevada como se espere, pero siempre las hormonas periféricas estarán bajas) y considerar que la mayoría de los pacientes que llegan al estado de coma mixedematoso suelen tener un hipotiroidismo primario (85% de los casos) (4, 21). No olvidar solicitar cortisol basal para descartar una insuficiencia adrenal asociada que se presenta en el 5 al 10% de los casos; otros estudios que resultan importantes son la medición de electrolitos (sodio considerando hiponatremia asociada), glucosa (la mayoría de los pacientes pueden cursar con hipoglucemia y pueden convulsionar por esta causa), hemograma (pueden observarse citopenias), lactato deshidrogenasa y creatinina fosfocinasa (CPK) si se sospecha miopatía, transaminasas para evaluar la función hepática, perfil lipídico (puede observarse elevación del colesterol total y LDL), creatinina para evaluar la tasa de filtración glomerular y gases arteriales (buscar hipoxemia hipercapnia), considerando que se trata de una condición que afecta múltiples órganos de forma simultánea (4).

Los puntajes para evaluar el estado y el pronóstico del paciente son utilizados ampliamente en la práctica clínica. Los siguientes pueden utilizarse en este contexto: la escala de Glasgow y el Apache II, los cuales sirven para medir el estado de conciencia y el estado general, respectivamente, y pueden realizarse al momento del ingreso y durante la estancia hospitalaria. Adicionalmente, puede usarse una

escala más específica para el coma mixedematoso como la creada por Popoveniuc *et al.* (tabla 2), la cual clasifica a los pacientes según variables que tienen que ver con eventos precipitantes, disfunción termorreguladora, disfunción cardiovascular, hallazgos neurológicos y hallazgos gastrointestinales (7) que, basado en la evaluación clínica, predice la posibilidad de que se trate de un coma mixedematoso, un puntaje > 60 es altamente sugestivo de coma mixedematoso, de 25 a 29 sugiere riesgo de esta entidad, mientras que los puntajes < 25 indican un diagnóstico poco probable (4).

Los factores de mal pronóstico que deben considerarse en el paciente con coma mixedematoso son:

- Temperatura < 32 °C.
- Infección y sepsis.
- Ancianos.
- Diagnóstico tardío.
- Hipotensión refractaria y bradicardia severa.
- Alteración severa del estado de conciencia y requerimiento de ventilación mecánica (1, 22)

Datos publicados en la literatura muestran que los desenlaces no parecen estar influenciados por la vía de administración de la levotiroxina (1, 22)

Discusión

Tratamiento

El manejo se debe realizar en una Unidad de Cuidados Intensivos y debe iniciarse lo más rápido posible (1, 4), si se tiene la sospecha clínica no debe retrasarse el inicio del tratamiento en espera de los resultados de laboratorio (26–27) y es importante identificar el factor desencadenante y corregirlo (4, 23, 24).

El tratamiento consiste en el monitoreo continuo del estado cardiorrespiratorio junto con medidas de soporte, la administración temprana de hidrocortisona, el inicio de tiroxina y el tratamiento agresivo del factor precipitante del coma mixedematoso (tabla 3).

Glucocorticoides

Se debe usar empíricamente glucocorticoides antes de hacer el reemplazo hormonal con levotiroxina (24), puesto que el hipotiroidismo grave induce una respuesta adrenal disminuida al estrés y las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo del cortisol, lo que podría precipitar una crisis o una insuficiencia adrenal en caso de que el paciente tuviera una reserva baja de cortisol por una insuficiencia adrenal parcialmente compensada (23).

Se administran 50–100 mg. cada 6–8 horas de hidrocortisona por vía intravenosa por 7 a 10 días o hasta que el paciente esté hemodinámicamente estable (1, 4).

Tratamiento de reemplazo con levotiroxina

Se administran dosis altas de levotiroxina (LT4) con el fin de reemplazar el déficit que llevó al paciente al coma mixedematoso y para saturar los depósitos circulantes de hormona tiroidea (4, 25). Los niveles de tiroxina (T4) se elevan por encima de lo normal y se va convirtiendo lentamente en triyodotironina (T3), la forma activa (25). Las ventajas del tratamiento con LT4 es que el comienzo de su acción es lento, progresivo y más estable, pero su desventaja es que necesita la conversión periférica de T4 a T3, proceso que puede estar reducido en pacientes críticamente enfermos (23); los efectos secundarios de la administración de hormonas tiroideas a altas dosis que han sido reportados son precipitación de angina, falla cardíaca y arritmias, por lo tanto, el tratamiento debe realizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (25).

Tabla 2. Puntaje de Popoveniuc para el diagnóstico de coma mixedematoso

Evento precipitante		Alteraciones metabólicas		
Ausente Presente	0 1 0 0	Hiponatremia		1
		Hipoglucemia		0
		Hipoxemia		1
		Hipercapnia		0
		Reducción en la TFG		1
				0
				1
				0
				1
		0		
Disfunción termorreguladora		Hallazgos gastrointestinales		
> 35 °C 32-35 °C 32-35 °C < 32 °C	0			5
	1	Anorexia/dolor abdominal/estreñimiento		1
	0	Disminución de la motilidad intestinal		5
	2	Íleo paralítico		2
	0			0
Efectos sobre el SNC		Disfunción cardiovascular		
Ausente Somnoliento/letárgico Obnubilado Estupor Coma/crisis convulsivas	0	Bradicardia	Ausente	0
	1		50 – 59	1
	0		40 – 49	0
	1		< 40	2
	5	Cambios en el electrocardiograma		0
	2	Derrame pleural/pericárdico		3
	0	Edema pulmonar		0
	3	Cardiomegalia		1
	0	Hipotensión		0
				1
				0
				1
				5
				1
				5
			2	
			0	
Puntaje:				
> 60 altamente sugestivo		25 – 29 sugiere riesgo		< 25 diagnóstico poco probable

Fuente: elaboración propia, teniendo como referencia información obtenida de la referencia 4.

Tabla 3. Tratamiento del coma mixedematoso

Glucocorticoides
■ Hidrocortisona 50–100 mg IV cada 6–8 horas
Terapia de reemplazo
■ LT4 200–400 mcg IV en las primeras 48 horas, seguido de 50–100 mcg/día IV hasta poder administrar por vía oral.
Medidas de sostén
■ Tratamiento de infecciones: antibióticos de amplio espectro. ■ Hipoventilación: ventilación mecánica asistida. ■ Hipotermia: calentamiento pasivo (frazadas). ■ Hipotensión arterial: reposición de volumen, evaluar transfusión o vasopresores. ■ Hiponatremia: uso de solución salina al 3% si hay síntomas con sodio < 120mEq/L.
Identificación y tratamiento específico del factor precipitante.

Fuente: adaptación de la referencia 4.

La recomendación es iniciar con un bolo intravenoso de 200–400 µg en las primeras 48 horas, pero considerar usar dosis menores en pacientes con historia de enfermedad coronaria o arritmias; luego continuar con dosis más fisiológicas de 50–100 µg intravenosos al día hasta la transición a la vía oral (1, 24). También podría comenzarse con dosis mayores de 300–500 µg, pero es recomendable evitarlas en pacientes con edad avanzada, desnutrición, historia de arritmias o de infarto de miocardio (4). Se requiere un monitoreo cardíaco continuo y el ajuste de dosis según la evolución clínica (4). En sitios donde no haya disponibilidad de presentaciones parenterales de la levotiroxina a considerar el uso enteral, bien sea por vía oral, sonda nasogástrica o rectal, según tolerancia del paciente, en estos casos la dosis vía oral se debe ajustar (1, 24): dosis de levotiroxina vía oral = dosis de levotiroxina intravenosa / 0,75

El tratamiento se considera exitoso si el paciente presenta mejoría en el estado mental, función cardíaca y pulmonar con normalización de

los demás parámetros clínicos y de laboratorio; esto generalmente ocurre durante la primera semana, con posterior normalización gradual de la TSH sérica de seis a ocho semanas. Es recomendable realizar la medición de las hormonas tiroideas periféricas cada uno o dos días para observar la respuesta a la terapia (24).

Tratamiento combinado T4/T3

Algunos autores consideran de utilidad esta terapia porque la conversión de T4 a T3 puede estar afectada debido al síndrome T3 bajo concomitante (como parte del síndrome del eutiroideo enfermo), lo que sugeriría que la monoterapia con LT4 estaría en desventaja (4, 25); las ventajas de usar T3 es el inicio más rápido de su acción al no requerir conversión periférica, pero como su vida media es más corta y los niveles en sangre son más fluctuantes, no se recomienda en los pacientes con enfermedad coronaria (23); podría considerarse entonces el uso simultáneo LT4 + T3 5–20 µg como dosis de carga en bolo

intravenoso y luego 2,5–10 µg cada 8 horas (24) o administrar un bolo de 10 µg de T3 IV junto con la dosis de LT4 y, posteriormente, continuar con 10 µg cada 8–12 horas junto con la dosis de LT4 de mantenimiento (25, 26).

Otros autores recomiendan agregar T3 solo en caso de que el paciente no presente respuesta con LT4 a las 24–48 horas de iniciado del tratamiento (27). Hasta el momento no existen estudios que comparen la respuesta y la evolución con las recomendaciones mencionadas (4); sin embargo, datos retrospectivos no parecen demostrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia entre el uso enteral de T4 en monoterapia o combinada con T3, ni ventajas de las dosis altas de levotiroxina sobre las dosis intermedias de 100 a 200 mcg cada día (5).

Medidas de sostén

- Uso de antibióticos de amplio espectro de forma empírica inicialmente y luego dirigida según la sospecha clínica.
- Ventilación mecánica en pacientes con falla ventilatoria.
- Control de la hipotermia por métodos pasivos como frazadas. Se recomienda evitar los métodos activos como las mantas térmicas o baños calientes debido a que ocasionan mayor vasodilatación y colapso vascular, lo que empeoraría el estado clínico del paciente.
- Manejo de la hipotensión arterial con reposición de volumen o medicamentos vasopresores con monitoreo hemodinámico.
- Corrección de la hiponatremia: se administra solución salina hipertónica (50–100 ml al 3% de cloruro de sodio) con el objetivo de aumentar 2 mEq/L la concentración de sodio; al alcanzar una concentración de sodio superior a 120 mEq/L la natremia se puede normalizar por completo, únicamente con restricción hídrica. La tasa de corrección de sodio recomendada es de 4–8 mmol/L en las primeras 24 horas y de 12–14 mmol/L en 48 horas. Adicionalmente, es importante el monitoreo de electrolitos

cada 4–6 horas; la hiponatremia no debe corregirse de forma rápida porque podría presentarse síndrome de desmielinización osmótica, siendo factores de riesgo para esta la concentración de Na < 105 mmol/L y la hipokalemia.

- Mantener la euglucemia y evitar la hipoglucemia: administrar dextrosa (4).

Conclusión

El coma mixedematoso es una urgencia endocrinológica que constituye la manifestación más grave del hipotiroidismo, su diagnóstico es un reto en algunos casos por falta de criterios inequívocos, lo que hace que este deba sospecharse en todo paciente hipotiroideo con alteración del sensorio e inestabilidad hemodinámica, su tratamiento adecuado y oportuno disminuye la morbilidad y mortalidad asociada.

Agradecimientos

A la doctora Natalia Aristizábal Henao por su constante acompañamiento y apoyo durante todo el proceso.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Declaración de fuentes de financiación

Los autores manifiestan que no existió financiación para la elaboración de este artículo.

Referencias

- [1] Tsai SL, Lin CC, Lin CY, Keng-Wei C, Chien CY. Comatose patient with hypothermia, dyspnea, and general edema in the emergency department: a case report. *J Int Med Res.* 2018 oct.;46(10):4338–42. <https://doi.org/10.1177/0300060518791074>
- [2] Ishii M. Endocrine Emergencies With Neurologic Manifestations. *Contin*

- Lifelong Learn Neurol. 2017 jun. 2;23(3):778–801. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000467>
- [3] Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. J Intensive Care Med. 2007 ag.;22(4):224–31. <https://doi.org/10.1177/0885066607301361>
- [4] Rizzo L, Mana D, Bruno O, Wartofsky L. Coma mixedematoso. Medicina. 2017;77(4). Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/volumen-77-ano-2017/volumen-77-ano-2017-no-4-indice/coma-mixedematoso/>
- [5] Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Epidemiol. 2017 mzo.;27(3):117–22. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.04.002>
- [6] Wall CR. Myxedema Coma: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2000 dic. 1;62(11):2485–90.
- [7] Popoveniuc G, Chandra T, Sud A, Sharma M, Blackman MR, Burman KD, et al. A diagnostic scoring system for myxedema coma. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2014 ag.;20(8):808–17. <https://doi.org/10.4158/EP13460.OR>
- [8] Pineda J, Galofré JC, Toni M, Anda E. Hipotiroidismo. Medicine (Baltimore). 2016 jun. 1;12(13):722–30. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.06.002>
- [9] Iida K, Hino Y, Ohara T, Chihara K. A case of myxedema coma caused by isolated thyrotropin stimulating hormone deficiency and Hashimoto's thyroiditis. Endocr J. 2011;58(2):143–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-329>
- [10] Chiong YV, Bamberlin E, Mariash CN. Development of an objective tool for the diagnosis of myxedema coma. Transl Res J Lab Clin Med. 2015 sept.;166(3):233–43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.01.003>
- [11] Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments. Emerg Med Clin North Am. 2014 my.;32(2):303–17. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.003>
- [12] Curí LL. Coma mixedematoso. Rev Cuba Endocrinol. 2012;23(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40399>
- [13] Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Med Clin North Am. 2012 mzo.;96(2):385–403. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.015>
- [14] Domínguez-Borgua A, Fonseca-Entzana MT, Trejo-Martínez MA. Coma mixedematoso. Med Intern Méx. 2015;31(2):223–8.
- [15] Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. Circulation. 2007 oct.;116(15):1725–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>
- [16] Salhan D, Sapkota D, Verma P, Kandel S, Abdulfattah O, Lixon A, et al. Sudden cardiac arrest as a rare presentation of myxedema coma: case report. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2017 oct. 13;7(5):318–20. <https://doi.org/10.1080/2009666.2017.1374110>
- [17] Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. Am J Med. 1978 abr. 1;64(4):613–21. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90581-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90581-8)
- [18] Ticse R, Valenzuela C, Villena J, Huachin M, Pinto M, Guillen M, et al. Coma mixedematoso e insuficiencia renal: Reporte de casos y revisión de la literatura. Rev Med Hered. 2011 abr.;22(2):82–5. <https://doi.org/10.20453/rmh.v22i2.1107>
- [19] Fukunaga K. Refractory Gastrointestinal Bleeding Treated With Thyroid Hormone Replacement. J Clin Gastroenterol. 2001 ag.;33(2):145–7. <https://doi.org/10.1097/00004836-200108000-00011>
- [20] Manfredi E, Zaane BV, Gerdes VE, Brandjes DP, Squizzato A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome:

- a systematic review. *Haemophilia*. 2008;14(3):423–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01642.x>
- [21] Munir A. Myxedema Coma. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. 2018 mzo.;30(1):119–20.
- [22] Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care*. 2008;12(1):R1. <https://doi.org/10.1186/cc6211>
- [23] Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 sept. 1;36(3):595–615. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.008>
- [24] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014 dic. 1;24(12):1670–751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- [25] Akpalu J, Atiase Y, Yorke E, Fiscian H, Kootin-Sanwu C, Akpalu A. Challenges in the Management of a Patient with Myxoedema Coma in Ghana: A Case Report. *Ghana Med J*. 2017 mzo.;51(1):39–42. <https://doi.org/10.4314/gmj.v51i1.8>
- [26] Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 dic.;35(4):687–98, vii–viii. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2006.09.003>
- [27] Ueda K, Kiyota A, Tsuchida M, Okazaki M, Ozaki N. Successful treatment of myxedema coma with a combination of levothyroxine and liothyronine. *Endocr J*. 2019 my. 28;66(5):469–74. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0469>

Revisión

Diabetes tipo 1 y ejercicio: desde el manejo nutricional hasta el impacto de la tecnología

Pablo Jaramillo ^{1,2}, Ana María Gómez ^{1,2}, Oscar Mauricio Muñoz ^{1,3}, Sofía Robledo ¹

¹Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Endocrinología, Bogotá, Colombia

³Hospital Universitario San Ignacio, Departamento de Medicina Interna, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Jaramillo P, Gómez AM, Muñoz OM, Robledo S. Diabetes tipo 1 y ejercicio: desde el manejo nutricional hasta el impacto de la tecnología. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e729. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.729>

Recibido: 7/Julio/2021

Aceptado: 6/Diciembre/2021

Publicado: 8/Febrero/2022

Resumen

Contexto: en las últimas décadas, los avances en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 1 han permitido optimizar el control metabólico y disminuir cada vez más la frecuencia de eventos de seguridad, entre ellos la hipoglucemia. La tecnología juega un papel fundamental en el control glucémico de estos pacientes y cada vez es más utilizada en la población diabética mundial; sin embargo, los cambios en el estilo de vida continúan teniendo un papel protagónico y entre ellos el ejercicio se considera fundamental para el manejo no solo de la diabetes sino de las comorbilidades asociadas.

Objetivo: la presente revisión busca reforzar el conocimiento desde las bases fisiológicas de esta relación dicotómica y fuerte entre ejercicio físico y diabetes tipo 1 y sentar las bases terapéuticas enfocadas en la disminución de eventos de seguridad, principalmente la hipoglucemia.

Metodología: se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura en diabetes tipo 1 y ejercicio físico, incluyendo el manejo nutricional, automonitoreo, manejo farmacológico y tecnología.

Resultados: la evidencia en diabetes tipo 1 es amplia, sin embargo, cuando se aplica a la actividad física, es limitada. Se logran reunir los conceptos más importantes en el abordaje de estos pacientes y lanzar algunas recomendaciones para el clínico.

Conclusiones: el metabolismo del paciente con diabetes tipo 1 en relación con la actividad física es un reto. Existen herramientas que se deben utilizar al momento de prescribir ejercicio y van encaminadas a disminuir complicaciones agudas y lograr mejor control metabólico.

Palabras clave: diabetes tipo 1, actividad física, nutrición, insulina, monitoreo continuo de glucosa, sistema híbrido de asa cerrada.

Destacados

- En la fisiología del ejercicio del paciente sano influyen múltiples aspectos hormonales que buscan aumentar la disponibilidad de glucosa en sangre y satisfacer las necesidades del músculo las cuales se encuentran hasta 50 veces aumentadas.
- El comportamiento metabólico durante el ejercicio en el paciente con diabetes tipo 1 es mucho más impredecible. Las concentraciones persistentemente elevadas de insulina y su recirculación hacen que haya un riesgo aumentado de hipoglucemia.
- El manejo del paciente con diabetes tipo 1 que se somete a ejercicio debe ser multidisciplinario. La nutrición, el automonitoreo y la insulino terapia deben ser cuidadosamente adaptados a dichas circunstancias en aras de mejorar el control metabólico y evitar eventos adversos.
- La tecnología juega un papel fundamental en el abordaje del paciente con diabetes tipo 1 físicamente activo. Aporta herramientas que facilitan el manejo diario del paciente y que permiten un seguimiento más estrecho de su comportamiento glucémico durante la actividad física.

 **Correspondencia:** Pablo Jaramillo, calle 41 # 13-06, piso 3, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: jaramillopa@javeriana.edu.co

Type 1 diabetes and physical activity: from nutritional management to the impact of technology

Abstract

Background: In recent decades, advances in the treatment of patients with type 1 diabetes have made it possible to optimize metabolic control and reduce the frequency of safety events including hypoglycemia. Technology plays a fundamental role in the glycemic control of these patients and is increasingly used in the world diabetic population. However, changes in lifestyle continue to play a leading role and exercise is considered essential for managing not only diabetes but also associated comorbidities.

Purpose: The present review seeks to reinforce the knowledge from the physiological bases of this dichotomous and strong relationship between physical activity and type 1 diabetes and lay the therapeutic bases focused on the reduction of safety events, mainly hypoglycemia.

Methodology: we conducted a non-systematic search of the literature on type 1 diabetes and physical exercise, including nutritional management, self-monitoring, pharmacological management and technology.

Results: the evidence on type 1 diabetes is ample, however, when applied to physical activity, it is limited. We manage to gather the most important concepts in the approach to these patients and to launch some recommendations for the clinician.

Conclusions: the metabolism of the patient with type 1 diabetes in relation to physical activity is a challenge. There are tools that should be used when prescribing exercise and they are aimed at reducing acute complications and achieving better metabolic control.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, physical activity, nutrition, insulin, continuous glucose monitoring, hybrid closed loop system.

Highlights

- The physiology of exercise in the healthy patient is influenced by multiple hormonal aspects that seek to increase the availability of glucose in the blood and satisfy the needs of the muscle which are up to 50 times increased.
- Metabolic behavior during exercise in the patient with type 1 diabetes is much more unpredictable. The persistently elevated insulin concentrations and its recirculation make for an increased risk of hypoglycemia.
- Management of the patient with type 1 diabetes undergoing exercise should be multidisciplinary. Nutrition, self-monitoring and insulin therapy should be carefully tailored to such circumstances in order to improve metabolic control and avoid adverse events.
- Technology plays a fundamental role in the approach to the physically active patient with type 1 diabetes. It provides tools that facilitate the daily management of the patient and allow closer monitoring of glycemic behavior during physical activity.

Introducción

Basados en su beneficio demostrado de control glucémico por disminución de hemoglobina glicosilada (A1c) y reducción de mortalidad, en su documento oficial la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda realizar actividad física a los adolescentes y adultos con diagnóstico de diabetes tipo 1 (1). A pesar de que no existe evidencia acerca de qué tipo de ejercicio es más beneficioso, se establece la necesidad de tres o más sesiones semanales de al menos 60 minutos que podrían ser combinadas entre aeróbico, resistencia o mixto.

Dicha actividad debe ser cuidadosamente planeada, independientemente del tipo de tratamiento insulínico en el cual se encuentre el paciente. Para ello, el uso de la tecnología, incluyendo tanto las bombas de infusión de insulina

como el monitoreo continuo de glucosa, puede tener ventajas tales como la disminución de la variabilidad glucémica y del riesgo de hipoglicemia.

El presente artículo presenta la fisiología del control glucémico durante el ejercicio y las alteraciones que se presentan en los pacientes con diabetes tipo 1 y finalmente las recomendaciones para tener en cuenta a la hora de realizar actividad física y las ventajas y los cuidados que se deben tener en el uso de tecnología para el manejo de la diabetes tipo 1 durante el ejercicio.

Materiales y métodos

Ejercicio en el paciente sano

El ejercicio se clasifica como aeróbico o anaeróbico dependiendo de los sistemas celulares que predominan para la utilización de energía. El

ejercicio aeróbico involucra el movimiento continuo y repetitivo de grandes grupos musculares que dependen principalmente de sistemas productores de energía aeróbica, mientras que los ejercicios de resistencia utilizan peso libre, máquinas, peso corporal o bandas elásticas de resistencia y dependen principalmente de sistemas productores de energía por vía anaeróbica.

Recientemente se habla de un tercer tipo de ejercicio denominado entrenamiento a intervalos de alta intensidad o HIIT (*high intensity interval training*), por sus siglas en inglés, el cual comprende la alternación entre estrechos periodos de intensidad extrema y recuperación con periodos de baja intensidad (2). Los tres tipos de ejercicio son recomendados actualmente a los pacientes con diabetes (1).

En las personas sanas, las respuestas metabólicas a los diferentes tipos de ejercicio pueden variar, sin embargo, un aspecto clave que comparten es el descenso en los niveles de glucosa en sangre, manteniéndose en un rango entre 70–110 mg/dL. Durante el ejercicio aeróbico, la secreción de insulina disminuye y la secreción de glucagón y otras hormonas contra reguladoras aumenta, buscando liberar la glucosa desde el hígado y suplir las necesidades aumentadas de la misma a nivel muscular. De hecho, la captación de glucosa por el músculo durante el ejercicio intenso aumenta hasta 50 veces en personas normales, acción facilitada por las proteínas transmembrana GLUT-4 como se ilustra en la figura 1.

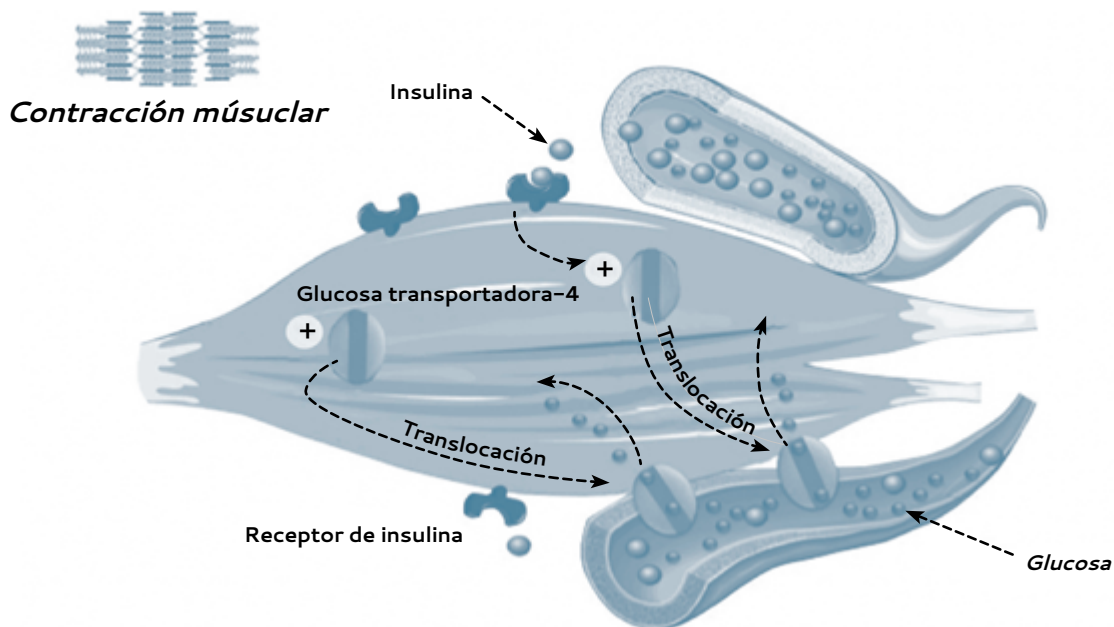


Figura 1. Metabolismo muscular de la glucosa durante la actividad física

Nota aclaratoria: la insulina facilita la activación de proteínas GLUT-4 que permiten el ingreso de glucosa a la célula muscular para ser utilizada en la producción de energía y durante el ejercicio físico dicha captación de glucosa puede aumentar hasta 50 veces.

Fuente: adaptado de 21.

Un aspecto fundamental para un efectivo aumento de las hormonas contra-reguladoras es el descenso de los niveles iniciales de insulina, ya que si no disminuyen, la respuesta es inefectiva y aparecen alteraciones como la hipoglucemia (3). La duración prolongada de la actividad física hace que el combustible proveniente de la glucosa y el glucagón se agote y sea necesario utilizar otras fuentes energéticas como los lípidos.

Entender la fisiopatología y las respuestas metabólicas y neuroendocrinas de los diferentes tipos de ejercicio es fundamental en los pacientes con diabetes tipo 1 para determinar conductas de manejo no farmacológico e insulínico.

Fisiología del ejercicio en el paciente con diabetes tipo 1

En los pacientes con diabetes tipo 1 la respuesta glucémica al ejercicio es influenciada

por la aplicación de insulina, las concentraciones de insulina en sangre, la glucemia posejercicio, la última comida o *snack* y la intensidad y la duración del ejercicio (4).

Durante el ejercicio aeróbico, las concentraciones de glucosa en suero bajan a pesar de la ingesta previa de carbohidratos, debido a que las concentraciones de insulina permanecen anormalmente elevadas e incluso tienden a ascender más al final de la actividad física; con el aumento en las concentraciones de esta hormona se retrasa la lipólisis ante la mayor disponibilidad de glucosa para ser utilizada por el músculo, llevando finalmente a hipoglucemia, la cual se desarrolla generalmente dentro de los primeros 45 minutos de inicio del ejercicio; en la figura 2 utilizamos un monitoreo continuo de glucosa integrado a una bomba de insulina para ilustrar un ejemplo de dicho fenómeno (5).



Figura 2. Hipoglucemia durante la actividad física

Nota aclaratoria: trazado de monitoreo de glucosa integrado a bomba de insulina, en el cual se aprecian cinco glucometrías y el comportamiento de la curva glucémica del paciente durante el día. En la parte superior hay dos figuras verdes, correspondientes a la marcación del evento de actividad física, e inmediatamente por debajo de ellas está una línea punteada que sobresale de la línea verde, esta corresponde al objetivo temporal de la bomba (150 mg/dL).

El ejercicio comienza a las 8:15 am aproximadamente y justo a las 10:00 am se presenta un episodio de hipoglucemia nivel I, relacionado a la actividad física. La curva glucémica del resto del día presenta un adecuado comportamiento, sin embargo, se relaciona con alguna tendencia a la hipoglucemia hacia las 6:30 pm. DDT: dosis diaria de insulina, HC: carbohidratos en gramos.

Fuente: elaboración propia con el Medtronic CareLink TM System.

El entrenamiento por intervalos de alta intensidad promueve el aumento en la capacidad oxidativa del músculo esquelético, evitando que se rompa el glucógeno y su utilización a nivel hepático, reservándolo para después de la actividad y por ende disminuyendo el riesgo de hipoglucemia tardía (6). El ejercicio de resistencia en el paciente con diabetes tipo 1 presenta una

mayor estabilidad glucémica comparado con el ejercicio aeróbico, sin embargo, se ha asociado a discretos niveles de hiperglucemia posejercicio, posiblemente debido a un mayor incremento de hormonas contrarreguladoras que restringen la utilización de glucosa (7). En la figura 3 se clasifican los tres tipos de ejercicio y se describen las principales alteraciones de cada uno de ellos.



Figura 3. Objetivo temporal y comportamiento glucémico durante la actividad física

Fuente: adaptado de 21.

El incremento en el riesgo de hipoglucemia puede empezar tempranamente y se extiende hasta 36 horas. Se ha analizado el momento en el cual se percibe un aumento de la sensibilidad a la insulina y la eliminación de la glucosa, encontrando dos picos, el primero inmediatamente después de terminar el ejercicio y el segundo a las 7–11 horas (8).

Un grupo particular de pacientes con diabetes tipo 1 merece ser tenido en cuenta: aquellos con falla autonómica e hipoglucemias inadvertidas secundarias. Puede suceder que la actividad física oculte mucho más los síntomas generales de hipoglucemia y, por lo tanto, con el paso de las horas sea más probable que se instaure de una forma severa (9).

Resultados

Recomendaciones para el manejo del ejercicio en el diabético tipo 1

Generalidades

Siempre que un individuo planea iniciar una actividad física se debe evaluar que se encuentre apto para la misma y que sea seguro implementar un plan de ejercicio físico, por lo que actualmente existen múltiples cuestionarios que responden a esta inquietud y el más utilizado y recomendado continúa siendo el *PAR-Q* (*Physical activity readiness questionnaire*), desarrollado por la Sociedad Canadiense de Fisiología del Ejercicio (10).

Una vez se determina que el paciente es apto, y antes de iniciar un plan de ejercicio, se deben definir las metas individuales para cada persona, dentro de las que destacan: control metabólico, prevención de complicaciones, *fitness*, pérdida de peso o competitivo.

Para todos los casos es esencial monitorizar los valores de glucemia antes, durante y después de la actividad. Si bien las metas de glicemia deben ser individualizadas, en la mayoría de los pacientes se recomienda iniciar con ejercicio aeróbico buscando metas de control entre 126–180 mg/dl, valores por encima de este rango podrían recomendarse en casos puntuales de mayor riesgo de hipoglucemia. En cuanto al ejercicio anaeróbico y el *HIIT*, se recomiendan niveles de inicio entre 90–126 mg/dL, dado su menor potencial hipoglucemiante y la mayor estabilidad glucémica durante el ejercicio. Previo al inicio de la actividad, se debe considerar una reducción en la insulina basal o el consumo de carbohidratos de bajo índice glicémico (3).

Manejo nutricional

Las principales estrategias nutricionales que rodean al ejercicio en el paciente con diabetes tipo 1 deben ir encaminadas a mejorar el rendimiento atlético, optimizar el control glucémico y disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo, teniendo en cuenta el plan de manejo farmacológico. Encontrar un balance entre la ingesta calórica y el manejo insulínico es esencial, siendo útiles estrategias como disminuir la dosis del bolo preprandial previo al ejercicio en un 30–50% y favorecer el consumo de carbohidratos con alto índice glucémico durante el ejercicio (30–60 g/h).

Otro aspecto para tener en cuenta es el requerimiento total energético durante el día de la actividad; si bien no existe una guía estricta, se ha recomendado distribuirla de la siguiente manera: 45–65% carbohidratos, 20–35% grasa y 10–35% proteína. Se debe hacer una distinción entre la cantidad basal de carbohidratos necesaria y la cantidad adicional para prevenir los episodios de hipoglucemia, ya que por ejemplo, podrían requerirse 15–20 g/h de carbohidratos para las personas que disminuyen la carga de insulina previa al ejercicio, lo que sería suficiente para un

buen rendimiento, sin embargo, deben adicionarse hasta 75 g/h en pacientes que van a actividades físicas prolongadas (más de 2,5 horas) y de mayor intensidad como maratones y otro tipo de actividades físicas prolongadas (11).

El papel de los carbohidratos de alto y bajo índice glucémico es muy importante en la actividad física. El consumo de comidas con bajo índice glucémico (vegetales verdes, frutas y frutos secos) previo y durante la actividad tiene la capacidad de mantener la disponibilidad de carbohidratos en la sangre, garantizando niveles constantes y controlados de glucemia, mientras que el consumo de snacks con alto índice glicémico (arroz blanco, panadería y cereales) posterior al ejercicio puede mejorar y acelerar la recuperación. Alimentos con bajo índice glucémico se prefieren para actividades de baja y moderada intensidad con duraciones prolongadas, a la hora de acostarse y de forma posprandial, dado que su efecto se puede extender hasta por ocho horas y previene la hipoglucemia nocturna (12).

Hidratación

Un adecuado consumo de líquidos antes, durante y posterior a la actividad física es fundamental. El agua es la mejor opción para actividades de baja intensidad y corta duración. Las bebidas deportivas que contienen de 6–8% de carbohidratos son ideales para actividades de mayor duración e intensidad, ya que buscan prevenir la hipoglucemia. Se debe tener cuidado de no utilizarlas en exceso dado el riesgo de hiperglucemia. Por su parte, las bebidas lácteas que contienen carbohidratos y proteínas podrían funcionar bien después de la actividad para acelerar la recuperación y prevenir la hipoglucemia (13).

Manejo farmacológico

El manejo glucémico comprende, adicionalmente, el monitoreo de glucosa frecuente y los ajustes necesarios de las dosis basales y prandiales de insulina alrededor del ejercicio. Para ello se debe tener en cuenta el tipo de ejercicio físico a practicar, los objetivos individuales del paciente y sus antecedentes de control glucémico.

Generalmente el ejercicio aeróbico requiere de una mayor disminución en las dosis de insulina

y una mayor administración de carbohidratos que el ejercicio de resistencia o las sesiones con intervalos de alta intensidad. Los bolos de insulina pueden reducirse para la comida inmediatamente anterior a la actividad y el consumo adicional de carbohidratos debe considerarse para sesiones de ejercicio de más de 30 minutos de duración. El porcentaje de disminución en la dosis de insulina debe ser proporcional a la duración e intensidad del ejercicio. Se ha demostrado que incluso reducciones del 75% no generan cetonemia durante el ejercicio. Otra estrategia es acompañar esta reducción con el consumo de un snack con bajo índice glucémico inmediatamente antes de la actividad (14).

La hipoglucemia posprandial tardía es producida por la concentración de insulina basal, el aumento en la sensibilidad a la insulina posejercicio y un debilitamiento de la respuesta contrarreguladora, así, disminuir la dosis de insulina basal es una estrategia muy eficaz. Estudios realizados en pacientes con esquemas de tratamiento a base de múltiples dosis de insulina han demostrado que reducir la basal (así como la prandial previa al ejercicio) disminuye el riesgo de hipoglucemia, pero puede desencadenar picos de hiperglucemia en diferentes puntos del día.

En general, las insulinas basales con vida media más corta como NPH y detemir han demostrado llevar a menos hipoglucemia tardía posterior al ejercicio que insulinas de acción más prolongada como la glargina, sin embargo, en el caso de análogos de segunda generación como degludec, se han mostrado grandes beneficios en el control glucémico y la disminución de eventos de hipoglucemia, principalmente nocturna, y si bien su uso podría ser más complejo en el paciente bajo efectos de actividad física, se deben buscar alternativas como disminuir la dosis hasta 48 horas antes de la actividad para aprovechar todo su potencial y usarla en este tipo de pacientes (15).

En general, cuando se va a realizar ejercicio en ayunas se debe considerar la reducción de la basal en un 20%, si el ejercicio se va a realizar cuando el paciente ya ingirió alguna comida del día, esta disminución debe ir acompañada de una reducción del bolo del 25–75% de dicha comida, tal como se mencionó previamente.

Tecnología y ejercicio en diabetes tipo 1

Generalidades

Las personas con diabetes tipo 1 afrontan múltiples retos en cuanto al manejo con insulinas, dado el perfil de seguridad del medicamento y la alta variabilidad en la respuesta. La entrega automatizada de insulina es considerada por clínicos, investigadores, pacientes y educadores, el sistema más avanzado, autónomo y automatizado de la actualidad en lo que respecta al suministro de insulina y la efectividad de la terapia. La búsqueda de un reemplazo fisiológico del páncreas y de una secreción insulínica perfecta ha persistido por décadas, desde la aparición de los primeros dispositivos de infusión (16). Desde la publicación de los primeros estudios, el avance de tecnología en diabetes ha llevado a lograr cada vez metas más estrictas y perfiles de seguridad más completos para el paciente.

Por otro lado, aparece el monitoreo continuo de glucosa (MCG). Desde su introducción en la primera década del 2000 ha tenido un gran impacto en facilitar el perfil de la glucosa y ayudar en el manejo de la diabetes. Con los dispositivos de monitoreo, la medición de glucosa se realiza de forma repetitiva cada 5–10 minutos y de origen intersticial, por medio de un sensor subcutáneo unido a un transmisor en piel que a su vez transmite los datos a una bomba integrada o un dispositivo independiente (17).

Ejercicio y monitoreo continuo de la glucosa

El MCG ha permitido entender mejor los cambios de concentración de glucosa durante el ejercicio, particularmente en las horas inmediatamente posteriores. Un primer estudio observacional se realizó en 25 adolescentes con diabetes tipo 1 con MCG en tiempo real, el cual entregaba alarmas de hipoglucemia y los pacientes tenían la instrucción de ingerir de 8–20 gramos de carbohidratos de rápida acción, dependiendo del valor, con dicho algoritmo se logró mantener un nivel de euglucemia en la mayoría de los pacientes (18). Un estudio más reciente también determinó el beneficio de adicionar un monitoreo continuo

de glucosa a un sistema de apoyo a la de toma de decisiones para los pacientes y el manejo de su diabetes. La unión del MCG les permitió a los pacientes ajustar las dosis de insulina, la ingesta de carbohidratos y la intensidad del ejercicio, obteniendo mejores resultados en cuanto a control glucémico e hipoglucemia (19).

Una posible limitación del MCG es la poca exactitud durante el ejercicio. Una explicación son los rápidos cambios en las concentraciones de glucosa, lo cual retrasa el equilibrio que existe entre compartimentos vascular e intersticial. Por ejemplo, un estudio encontró una diferencia de 25,2 mg/dL entre el reporte de glucosa intersticial medida por MCG (*Medtronic guardian real time system*) y plasmática durante ejercicio aeróbico, implicando una sobreestimación de la glucosa plasmática (20).

Los fabricantes de los dispositivos han utilizado una medida llamada media absoluta de la diferencia relativa (MARD) para evaluar la exactitud de sus dispositivos y lo que hace es comparar la glucosa intersticial, medida por el dispositivo vs. la capilar o venosa. Se ha evaluado dicha medida en diversos estudios bajo ejercicio, encontrando aumento de valores de 13,3% en reposo a 15,1% durante el ejercicio, sin embargo, sin encontrar diferencias entre el tipo de ejercicio (continuo vs. intervalos). Si bien la exactitud del dispositivo desciende, durante la actividad física continúan existiendo valores aceptables de MARD y los pacientes deberían utilizar el dispositivo y sus alarmas para la toma de decisiones que disminuyan el riesgo de hipoglucemia durante la actividad física (21).

Ejercicio y bombas de insulina

La introducción de la infusión de insulina continua subcutánea (CSII) en forma de sistema de bomba ha marcado un avance importante (22). Las bombas de insulina entregan flexibilidad a la hora de simular la entrega fisiológica de insulina por el páncreas, por medio de infusión subcutánea preestablecida, en adición a unos bolos calculados para cubrir las comidas y unos correctivos enviados por el paciente (23).

El uso de bombas de insulina ha demostrado mejorar el control glucémico, reduciendo los

niveles de hemoglobina glucosilada y los eventos de hipoglucemia. En lo que tiene que ver con el ejercicio, son la única opción de tratamiento que permite cambios en la entrega de insulina basal cercanos a la actividad física. De igual forma, cuando se planea una actividad de 90–120 minutos posterior a una comida, permite una reducción del bolo proporcional a la duración e intensidad del ejercicio. Una tercera opción de conducta con el dispositivo es la reducción temporal de la insulina basal al inicio del ejercicio, Franc et al. (24) encontró una disminución de hipoglucemia con esta conducta al inicio del ejercicio.

Algunos estudios recientes han intentado evaluar las estrategias ya mencionadas con los diferentes tipos de ejercicio. Cuando se comparaba disminuir la infusión de insulina basal o dejarla igual en pacientes sometidos a ejercicio interválico de alta intensidad o ejercicio continuo, se encontró que la disminución de la insulina se asociaba a un mejor control glucémico durante el ejercicio, pero el riesgo de hipoglucemia permanecía igual (25). Otros estudios han evaluado suspender completamente la infusión de insulina; un estudio pediátrico con 10 pacientes no encontró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de hipoglucemia con la bomba prendida vs. apagada (26), sin embargo, otro estudio realizado en población adolescente sí encontró una disminución del 43% al 16% en el grupo que apagaba el dispositivo (27).

Cabe recordar que el riesgo de hipoglucemia asociada al ejercicio no se presenta solamente durante la actividad, sino que se puede extender hasta 36 horas posteriores a ella, por lo que se han evaluado otras estrategias como el consumo de un *snack* a la hora de dormir o disminuir la infusión de insulina basal del segmento nocturno. Taplin et al. (28) demostraron en su estudio que los niños con bomba de insulina reducían el riesgo de hipoglucemia nocturna suspendiendo completamente la infusión durante el ejercicio y disminuyéndola un 20% en el segmento de 21:00 horas a 3:00 horas.

La terapia con bomba de insulina, como se pudo demostrar, es altamente flexible y permite realizar múltiples cambios a la hora de realizar una actividad física. Para cada uno de estos abordajes

existen estudios pequeños que han intentado demostrar las ventajas de uno sobre el otro, sin embargo, los resultados son contradictorios y algunos no son concluyentes, lo que hace necesario la realización de más estudios que permitan superar estas dificultades y modificar los algoritmos de tratamiento.

Ejercicio con dispositivos de asa cerrada

Actualmente el sistema *HCL* (híbrido de asa cerrada, por sus siglas en inglés) es el único aprobado por la FDA para su uso en personas con diabetes mellitus tipo 1, mayores de 14 años (29), ya que cuando se encuentra en modo automático, la entrega de insulina basal es completamente autónoma, utilizando un algoritmo que le permite hacer ajustes cada cinco minutos para lograr una meta constante de 120 mg/dl. Dicho algoritmo tiene en cuenta los datos de glucosa del sensor, su tasa de cambio, la cantidad de insulina activa y aspectos de seguridad como la entrega basal máxima específica para el paciente.

El tiempo de insulina activa y los *ratios* de carbohidratos son programados en el momento del entrenamiento y pueden ser ajustados durante el modo automático o manual (30). A diferencia del modo manual, en el modo automático el factor de sensibilidad de la insulina es controlado por medio del algoritmo. A partir de allí, el sistema, utilizando dicho algoritmo, se ajusta cada vez a los requerimientos de insulina de su paciente usando la información de los últimos 2–6 días. El sistema utiliza un sensor de última generación, el cual es significativamente más preciso que sus antecesores, ya que tiene un MARD de 10,6% cuando se calibra cada 12 horas y de 9,6% cuando se hace entre tres y cuatro veces al día, su duración se puede extender hasta siete días. Cuando la insulina basal está en modo automático, el usuario debe continuar calculando carbohidratos y administrándose los bolos de corrección (31).

La autorización para el uso de este dispositivo está basada en un estudio pivotal que incluyó a 124 pacientes con diabetes tipo 1 con un periodo de tiempo en modo manual de dos semanas seguido por tres meses en modo automático. En el estudio no hubo eventos adversos serios y se demostró que usando el dispositivo *HCL* había una mejoría de tiempo en rango, una disminución del tiempo en hipoglicemia y una reducción de HbA1c, tanto en pacientes pediátricos como adultos, todos con diferencias estadísticamente significativas (32).

Como ya se ha mencionado, el ejercicio físico es todo un reto en los pacientes con diabetes tipo 1. Algunos estudios han explorado la necesidad de modificar las infusiones tanto de la insulina basal como de los bolos. Las modificaciones de la basal incluyen la reducción pre-ejercicio y en algunos casos también de segmentos nocturnos. Una característica del modo automático es una “meta temporal”, la cual en algunas ocasiones se ha recomendado fijar en 150 mg/dl. La duración de este objetivo temporal puede ir de 30 minutos a 12 horas y la recomendación inicial es fijarla de 1 a 2 horas antes de la actividad y hasta 1 o 2 horas después, la figura 4 ilustra un ejemplo en el cual el paciente activa el modo temporal durante 1 hora y refleja la buena respuesta posterior al ejercicio.

Se han evaluado otros aspectos como la hora del día para realizar la actividad física y disminuir el riesgo de hipoglicemia. Un estudio realizado en Bogotá (Colombia) comparó el ejercicio físico en la mañana contra la tarde y encontró una disminución estadísticamente significativa en la razón de tasas de incidencia de hipoglicemia en el grupo de pacientes que lo realizaban en la mañana y, además, mejoraron todas las métricas de control glucémico comparadas con el otro grupo. Adicionalmente, se determinó que el riesgo de hipoglucemia podría extenderse hasta 36 horas en algunos pacientes (33).

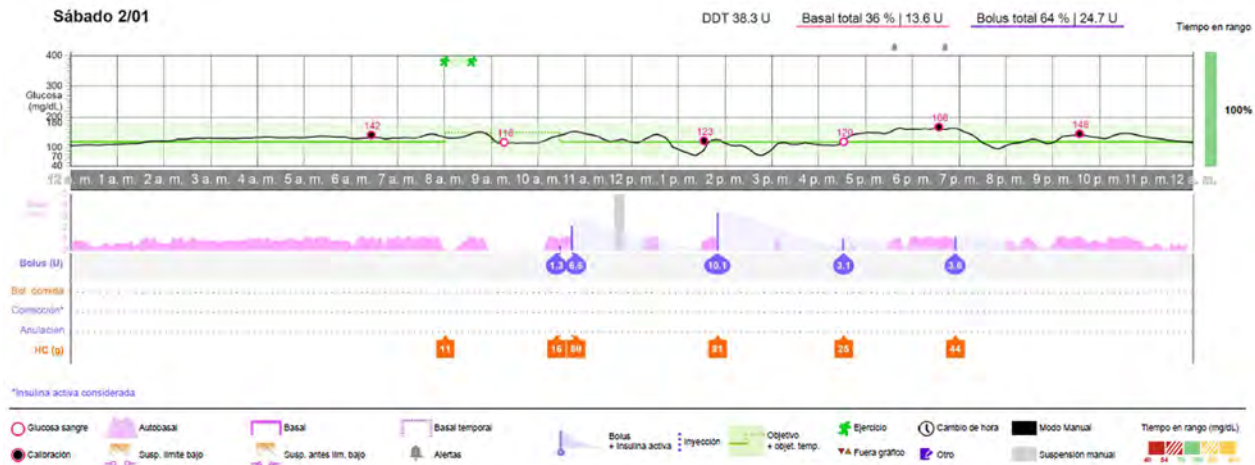


Figura 4. Objetivo temporal en actividad física

Nota aclaratoria: trazado de monitoreo continuo de glucosa integrado a la bomba de insulina, en el cual se aprecian seis glucometrías y el comportamiento de la curva glucémica del paciente durante el día. En la parte superior hay dos figuras verdes correspondientes a la marcación del evento de actividad física e inmediatamente por debajo de ellas está una línea punteada que sobresa de la línea verde, correspondiente al objetivo temporal de la bomba (150 mg/dL).

El ejercicio comienza a las 8:00 am y el objetivo temporal se extiende hasta las 10:30 am. Se observa un muy buen control glucémico durante el día, con ausencia de episodios de hipoglucemia, con consumo de carbohidratos, las dosis de insulina correspondientes y un tiempo en rango del 100% durante las 24 horas.

DDT: dosis diaria total de insulina, **HC:** carbohidratos en gramos.

Fuente: elaboración propia con el Medtronic CareLink TM System.

Discusión

Muchos tratamientos y conductas se encuentran en investigación, principalmente en el ámbito de tecnología en diabetes, la cual surge como una herramienta muy eficaz para disminuir el riesgo de complicaciones, principalmente hipoglucemia en este tipo de pacientes y que, por ende, se siga recomendando ampliamente el ejercicio físico como parte del manejo integral del paciente con diabetes tipo 1.

Conclusión

La actividad física es un componente fundamental del estilo de vida saludable y aparece como primera línea de tratamiento en enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes tipo 1. Sus eventos fisiológicos están suficientemente estudiados y la evidencia respalda abiertamente su uso en aras de prevenir complicaciones a largo plazo.

El metabolismo del paciente con diabetes tipo 1 representa un reto a la hora de entender los cambios a nivel orgánico que conlleva la actividad física. Eventos adversos como hipo o hiperglucemia pueden aparecer como complicaciones en la mayoría de los pacientes que se someten a ejercicio físico.

El tratamiento del paciente con diabetes tipo 1 es multifactorial, desde la nutrición, pasando por el manejo farmacológico y finalmente llegando a la tecnología, existen herramientas que se deben utilizar a la hora de prescribir ejercicio y van encaminadas a disminuir complicaciones agudas, permitiendo al mismo tiempo que el ejercicio siga siendo recomendado y se aprovechen sus efectos en el largo plazo. Por lo anterior, es fundamental que el clínico se familiarice con estos conceptos y tenga la capacidad de utilizarlos en la práctica diaria.

Declaración de fuentes de financiación

Este artículo de revisión no recibió ningún soporte financiero.

Conflictos de interés

Ana María Gómez reporta honorarios como conferencista de Novo Nordisk, Elli Lilly, Boehringer Ingelheim, Abbott y Medtronic. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés.

Abreviaciones

ADA: Asociación Americana de Diabetes, **CSII:** infusión de insulina continua subcutánea, **FDA:** Administración de Medicamentos y Alimentos, **GLUT-4:** transportadores de glucosa tipo 4, **HbA1c:** hemoglobina glucosilada, **HCL:** sistema híbrido de asa cerrada, **HIIT:** ejercicio por intervalos de alta intensidad, **MARD:** media absoluta de la diferencia relativa, **MCG:** monitoreo continuo de glucosa, **PAR-Q:** cuestionario de preparación para la actividad física.

Referencias

- [1] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell M, Dunstan D, Dempsey P, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the american diabetes association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–79. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- [2] Camacho RC, Galassetti P, Davis SN, Wasserman DH. Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(1):17–23.
- [3] Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin C, Adolfsson P, Lumb A, et al. Exercise management in type 1 diabetes: A consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):377–90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30014-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30014-1)
- [4] Bally L, Laimer M, Stettler C. Exercise-associated glucose metabolism in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(4):428–33. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000185>
- [5] Mallad A, Hinshaw L, Schiavon M, Dalla-Man C, Dadlani V, Basu R, et al. Exercise effects on postprandial glucose metabolism in type 1 diabetes: a triple-tracer approach. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(12):E1106–E1115. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00014.2015>
- [6] Harmer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, Hunter S, Ruell P, Naylor J, et al. Sprint training increases muscle oxidative metabolism during high-intensity exercise in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2097–102. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc08-0329>
- [7] Turner D, Luzio S, Gray BJ, Dunseath G, Rees ED, Kilduff LP, et al. Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(1):e99–109. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.12202>
- [8] McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):963–8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2263>
- [9] Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108–9. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc08-0720>
- [10] Warburton DE, Jamnik V, Bredin SS, Shephard RJ, Gledhill N. The 2018 Physical Activity Readiness Questionnaire for Everyone (PAR-Q+) and electronic Physical Activity Readiness Medical Examination (ePARmed-X+): 2018 PAR-Q+. *Health Fit J Can*. 2018;11(1):31–4. DOI: <https://doi.org/10.14288/hfjc.v11i1.260>

- [11] Adolfsson P, Mattsson S, Jendle J. Evaluation of glucose control when a new strategy of increased carbohydrate supply is implemented during prolonged physical exercise in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2015;115:2599–607. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3251-4>
- [12] Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Stevenson E, Turner D, Bracken R, et al. A low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:1845–53. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-0186>
- [13] Hernández JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:904–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005768-200005000-00005>
- [14] Bracken RM, West DJ, Stephens JW, Kilduff LP, Luzio S, Bain SC. Impact of pre-exercise rapid-acting insulin reductions on ketogenesis following running in type 1 diabetes. *Diabetic Med*. 2011;28:218–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03162.x>
- [15] Arutchev V, Heise T, Dellweg S, Elbroend B, Minns I, Home PD. Plasma glucose and hypoglycaemia following exercise in people with type 1 diabetes: a comparison of three basal insulins. *Diabetic Med*. 2009;26:1027–32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02807.x>
- [16] Thabit H, Hovorka R. The future of the artificial pancreas. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):763–5. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0297>
- [17] Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5:952–65. DOI: <https://doi.org/10.1177/193229681100500419>
- [18] Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:819–25. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0052>
- [19] J, Pinnata J, et al. Continuous glucose monitoring and insulin informed advisory system with automated titration and dosing of insulin reduces glucose variability in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:531–40. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0079>
- [2] Radermecker RP, Fayolle C, Brun JF, Bringer J, Renard E. Accuracy assessment of online glucose monitoring by a subcutaneous enzymatic glucose sensor during exercise in patients with type 1 diabetes treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab*. 2013;39:258–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.12.004>
- [21] Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R. The benefits and limits of technological advances in glucose management around physical activity in patients type 1 Diabetes. *Front Endocrinol*. 2019;9:818. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00818>
- [22] Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med*. 2001;161:2293–300. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.161.19.2293>
- [23] Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:593–8. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.593>
- [24] Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia

- during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1150-7. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12552>
- [25] Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The effects of basal insulin suspension at the start of exercise on blood glucose levels during continuous versus circuit-based exercise in individuals with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19:370-8. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0010>
- [26] Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;116:e348-55. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2428>
- [27] Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care.* 2006;29:2200-4. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc06-0495>
- [28] Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2010;157:784-8.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.004>
- [29] Food and Drug Administration. FDA approves first automated insulin delivery device for type 1 diabetes [Internet] [accedido en 2018 my. 19]. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm522974.htm>
- [30] Cohen O, Vigersky RA, Lee SW, Cordero TL, Kaufman FR. Automated insulin delivery system nomenclature. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(6):379-80. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0073>
- [31] Aleppo G, Webb KM. Integrated insulin pump and continuous glucose monitoring technology in diabetes care today: A perspective of real-life experience with the minimed™ 670g hybrid closed-loop system. *Endocr Pract.* 2018;24(7):684-92. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0097>
- [32] Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham B, Bode B, Bailey T, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):155-63. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0421>
- [33] Gómez AM, Gómez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(3):619-24. DOI: <https://doi.org/10.1177/1932296814566233>

Caso clínico

Enfoque del adulto con disgenesia gonadal mixta

Yessica Agudelo Zapata  ¹

¹Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Agudelo Zapata Y. Enfoque del adulto con disgenesia gonadal mixta. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e723. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.723>

Recibido: 5/Abril/2020

Aceptado: 1/Enero/2022

Publicado: 2/Febrero/2022

Resumen

Introducción: las anomalías en la diferenciación sexual a nivel gonadal dan lugar a las disgenesias gonadales, siendo la disgenesia gonadal mixta una de las más frecuentes.

Objetivo: presentar el enfoque y manejo del adulto con disgenesia gonadal mixta a través de un caso clínico.

Presentación del caso: se presenta el caso de un paciente de 32 años con ambigüedad sexual desde el nacimiento, quien durante la infancia no fue intervenido quirúrgicamente y no tuvo ningún tipo de seguimiento en el tiempo. El paciente ya adulto se identifica con el género masculino, tiene hipogonadismo hipergonadotrófico y un cariotipo 45,X/46,XY que hace diagnóstico de disgenesia gonadal mixta.

Discusión y conclusión: en este artículo se discute su enfoque, seguimiento y manejo multidisciplinario apropiado para evitar complicaciones. También se resalta la importancia de la autonomía del paciente y la individualización del tratamiento.

Palabras clave: disgenesia gonadal mixta, hipogonadismo, mosaicismo, ambigüedad sexual.

Destacados

- Los trastornos de la diferenciación sexual, incluida la disgenesia gonadal mixta, requieren un enfoque integral y manejo multidisciplinario.
- Cada vez es más frecuente que los pacientes con disgenesia gonadal mixta prefieran el seguimiento clínico y difieran de las decisiones como gonadectomía y genitoplastia, en la edad adulta.
- En los trastornos de la diferenciación sexual es importante permitir la autonomía del paciente y la individualización del tratamiento.

 **Correspondencia:** Yessica Agudelo Zapata, Calle 19A # 44-25, consultorio 1603, Edificio Salud y Servicios, Ciudad del Río, Medellín, Colombia. Correo-e: yessiaz86@gmail.com

Approach to the adult patient with mixed gonadal dysgenesis

Abstract

Introduction: abnormalities in sexual differentiation at the gonadal level give rise to gonadal dysgenesis, with mixed gonadal dysgenesis being one of the most frequent.

Objective: to present the approach and management of the adult with mixed gonadal dysgenesis through a clinical case.

Case presentation: A 32 years old patient with sexual ambiguity without any follow-up or surgery is presented. The patient is identified as male gender, has hypergonadotrophic hypogonadism, and a 45,X/46,XY mosaicism was found in the karyotype. A mixed gonadal dysgenesis was diagnosed.

Discussion and conclusion: This paper discusses the appropriate multidisciplinary approach and management to avoid complications. Also, this paper emphasizes the importance of the patient's autonomy and the individualization of the treatment.

Key words: Mixed gonadal dysgenesis, hypogonadism, mosaicism, sexual ambiguity.

Highlights

- Disorders of sexual differentiation, including mixed gonadal dysgenesis, require a comprehensive approach and multidisciplinary management.
- Increasingly, patients with mixed gonadal dysgenesis prefer clinical follow-up and defer decisions such as gonadectomy and genitoplasty, in adulthood.
- In disorders of sexual differentiation it is important to allow patient autonomy and individualization of treatment.

Introducción

La disgenesia gonadal mixta (DGM) es un desorden del desarrollo sexual (DDS) (1). Comúnmente se presenta en forma de genitales ambiguos al nacer, por lo que el enfoque inicial lo realizan los servicios de pediatría (2).

La transición de un paciente con ambigüedad sexual de los servicios de Endocrinología pediátrica a Endocrinología del adulto es un reto, debido a que actualmente existen consensos revisados que incluyen nuevos aspectos médicos, éticos, y legales que retan la práctica actual del tratamiento y el seguimiento de estos pacientes, difiriendo para algunos casos en decisiones complejas como gonadectomía y genitoplastia a la edad adulta (2).

El seguimiento adecuado pediátrico y adulto de estos pacientes es fundamental para la prevención de complicaciones asociadas tales como: desarrollo de neoplasia por parte de las gónadas con cromatina Y, retraso en el crecimiento, déficit de hormonas sexuales con repercusiones en la salud ósea, infertilidad, alteraciones psicosexuales y deterioro en la calidad de vida (2).

El objetivo de este reporte de caso clínico es presentar un paciente con diagnóstico de DGM

con ambigüedad sexual que llegó al servicio de Endocrinología de adultos a los 32 años sin gonadectomía, sin genitoplastia, sin ningún tipo de seguimiento en la infancia y con hipogonadismo. Se discute sobre el enfoque, el manejo y el seguimiento apropiado del paciente adulto con DGM. Además, se resalta el papel de los grupos multidisciplinarios y se enfatiza la importancia de la individualización del tratamiento y la autonomía del paciente.

Presentación del caso

Paciente de 32 años identificado con el género masculino, natural y procedente de Rionegro, Antioquia. Consulta por primera vez a Endocrinología del adulto remitido por Urología. Tiene historia clínica del año 1986 donde se menciona el diagnóstico al nacer de genitales externos ambiguos. Fue registrado inicialmente con género femenino y durante su primer año de vida fue llevado a laparoscopia diagnóstica, encontrando estructuras similares a trompas y ovarios; luego, del ovario izquierdo se tomó una biopsia que demostró ser un testículo disgenético y el cariotipo inicial del año 1986 fue reportado

en la historia como mosaicismo cromosómico tipo 46,XY/47,XXX/45,X.

En 1986, la madre no estuvo de acuerdo con la cirugía de reasignación de sexo, por lo tanto, el paciente continuó con la ambigüedad sin ningún tipo de intervención, además, por dificultades en su seguridad social no tuvo seguimiento por parte de un grupo multidisciplinario o endocrinólogo pediatra.

Actualmente, el paciente se identifica con el género masculino, con síntomas claros de hipogonadismo dada la disminución de erecciones matinales, libido y masa muscular, además con

disfunción sexual debido a dificultades anatómicas para tener una erección completa.

Al examen físico, el paciente presenta talla de 150 cm, peso de 52 kg, implantación baja del cabello en zona nual pero no frontal, frente prominente, proporción del segmento superior con respecto al inferior mayor de 1, hipertelorismo mamario y pie equino varo (figura 1). Al examen de genitales presentaba: pene Tanner III con hipospadias del tipo posterior, nivel pene escrotal, vello púbico Tanner IV, canal vaginal completo con himen íntegro que permite el paso del hisopo y formaciones labioescrotales sin testículos palpables.



Figura 1. Apariencia general del paciente

Fuente: tomada con el consentimiento del paciente.

Los laboratorios evidenciaron hipogonadismo hipergonadotrófico (tabla 1) y un cariotipo de 31 metafases de bandeo R evidenció mosaicismo cromosómico 45,X /46,XY (figura 2), mientras que la resonancia magnética no evidenció útero ni próstata, pero se identificó una estructura gonadal de 15 mm del lado derecho, por lo que se remitió a Ginecología para gonadectomía y allí fue valorado por un grupo multidisciplinario y llevado

a cirugía vía laparoscopia en el 2019. La patología evidenció testículos impúberes sin malignidad y además se encontró un útero.

Tras la cirugía, se inició la terapia de reemplazo hormonal con testosterona, se formularon suplementos de calcio y vitamina D, dada la baja masa ósea sin osteoporosis, se remitió a salud mental y a Urología para genitoplastia.

Tabla 1. Paraclínicos

Fecha	Paraclínico	Resultado	Valor de referencia
18/10/2018	Testosterona total	337 ng/dL	350–1197 ng/dL
18/10/2018	PTHS	57,6 nmol/L	11,2–78,1 nmol/L
18/10/2018	Índice de andrógenos libre	1,38%	2–3%
18/10/2018	DEAHS	277,5 ug/dL	160–449 ug/dL
18/10/2018	17 OH progesterona	1,30 ng/mL	0,5–2,1 ng/mL
18/10/2018	TSH	2,4 mU/L	0,35–4,9 mU/L
18/10/2018	T4 libre	0,9 ng/dL	0,7–1,48 ng/dL
18/10/2018	Prolactina	14,8 ng/mL	4,6–21,4 ng/mL
18/10/2018	Estradiol total	18,7 pg/mL	25,8–60,7 pg/mL
18/10/2018	FSH	54,1 mUI/mL	1,5–12,4 mUI/MI
18/10/2018	LH	31,52 mUI/mL	1,7–8,6 mUI/mL
31/07/2019	Glucosa	83mg/dL	70–100 mg/dL
31/07/2019	PTH	35 pg/mL	15,0–65,0 pg/mL
31/07/2019	Fósforo	3,8 mg/dL	2,5–4,5 mg/dL
31/07/2019	25 hidroxivitamina D	25 ng/mL	20–100 ng/mL

Nota aclaratoria: PTHS: proteína transportadora de hormonas sexuales; DEAHS: dehidroepiandrosterona sulfato; TSH: hormona estimulante de tiroides; FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante; PTH: hormona paratiroidea.

Fuente: elaboración propia.

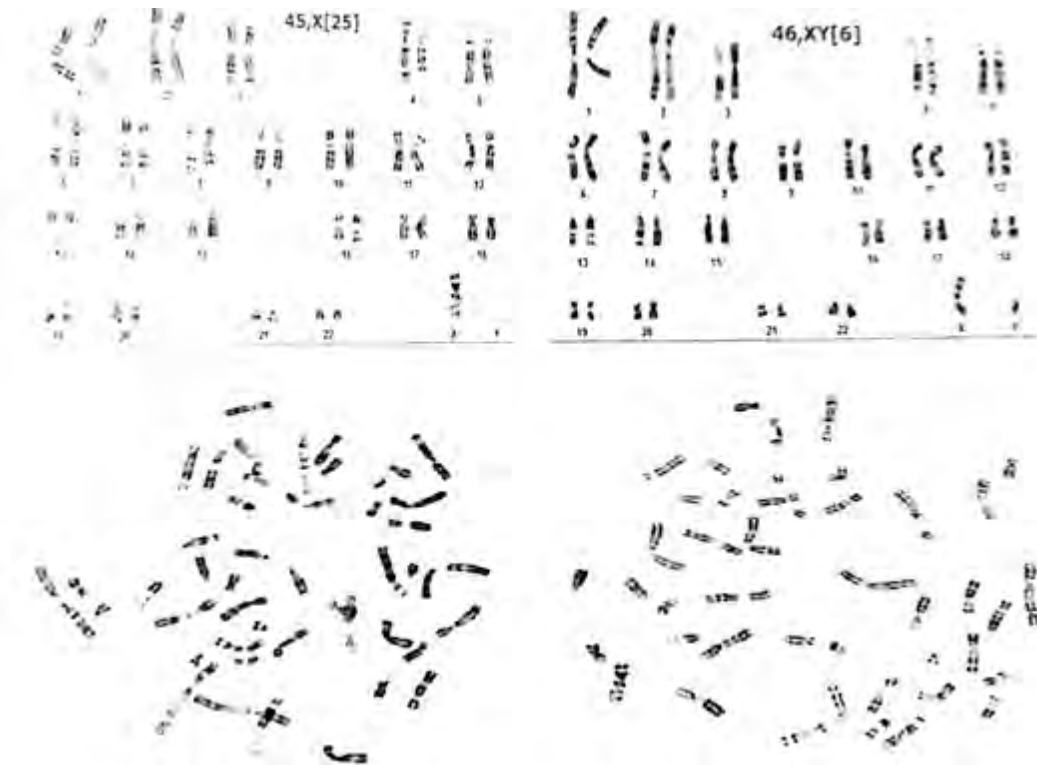


Figura 2. Cariotipo del paciente

Nota aclaratoria: cariotipo con bandas R, número de mitosis analizadas 31. Se encontró una constitución cromosómica anormal, mosaico 45,X/46,XY, lo cual indica la presencia de dos líneas celulares: una 46,XY sin re-arreglos numéricos o estructurales menores y un patrón de bandas de los cromosomas normales, la otra línea celular presenta pérdida del cromosoma Y.

Fuente: historia clínica del paciente.

Discusión

Las anomalías en la diferenciación sexual a nivel gonadal dan lugar a las disgenesias gonadales, las cuales son trastornos del desarrollo embrionario que impiden la diferenciación hacia testículo u ovario (3). Dentro de las disgenesias gonadales se incluye el síndrome de Turner, la disgenesia gonadal pura (DGP), la DGM y el desorden del desarrollo sexual ovotesticular, este último se define como la presencia tanto de tejido testicular como de tejido ovárico de forma separada o más frecuentemente en una misma gónada, conocida como ovotestes (3).

La DGP se clasifica en 46,XX o 46,XY según el sexo cromosómico, y en parciales o completas según el grado de diferenciación de la gónada.

Dentro de la DGP con cariotipo 46,XY, la falta completa de diferenciación testicular constituye la DGP completa 46,XY, conocida como síndrome de Swyer, la cual tiene como resultado un fenotipo femenino (4), mientras que en la variante parcial o incompleta existen testículos disgenéticos que conducirían a distintos grados de virilización (4).

Por su parte, el término DGM en general se aplica para describir a las personas que tienen mosaicismos cromosómicos, así como gónadas disgenéticas y anatomía reproductiva interna y externa variable (5).

El término se redefinió con la declaración del consenso del año 2006 (5) donde las condiciones cromosómicas se clasificaron en nuevas categorías separadas. La declaración de consenso actualizada

en 2016 incluyó el término 'quimerismo' en la categoría que enumera DGM (6).

La presentación clínica puede estar en un espectro con diferentes complementos cromosómicos (p. ej., 45,X / 46,XY o 46,XX / 46,XY y otros), así como diversas caracterizaciones gonadales (2). En el caso del paciente se prefirió dejar el diagnóstico del cariotipo del año 2018, dado que se trata de un cariotipo que se realizó en un laboratorio conocido y fue bien reportado.

La DGM está caracterizada por pacientes que cursan habitualmente con genitales externos ambiguos al momento del nacimiento y a nivel gonadal pueden presentar tejido fibroso en banda o un testículo disgenético, habitualmente presentan estructuras derivadas de los conductos de Müller (útero, vagina y trompas), esto último atribuible a la poca producción de testosterona de origen testicular y a la imposibilidad de producir hormona antimülleriana (7).

Por su cariotipo, estos pacientes pueden presentar o no estigmas turnerianos como *Pterigium colli*, hipertelorismo mamario, tórax en escudo, implantación baja del cabello frontal y nuchal y de pabellones auriculares, así como pliegue epicántico (7).

Con relación a este caso, el paciente tenía una clara presencia de estructuras müllerianas, útero y vagina, adicionalmente tenía un testículo inmaduro disgenético como se describió en la patología y su cariotipo fue 45,X/46,XY, por lo cual se trata de una DGM y no de una DGP, si bien tenía algunos estigmas turnerianos, es claro que por sus genitales ambiguos no era un síndrome de Turner, en el que además el fenotipo es femenino y no había lugar al diagnóstico de un desorden del desarrollo sexual ovotesticular, porque la gónada del paciente no era un ovoteste sino un testículo disgenético.

Los pacientes adultos con DGM deben ser enfocados inicialmente con una historia clínica completa que retome seguimiento pediátrico, crecimiento, desarrollo, anamnesis, pasando por un examen físico completo que describa además las facies, las características fenotípicas de síndromes y un cuidadoso examen de caracteres sexuales primarios y secundarios (1).

Por otro lado, se deben solicitar exámenes completos: en primer lugar, el cariotipo si aún no lo tiene y el estudio molecular cuando sea indicado, en segundo lugar, laboratorios para evaluación de: eje gonadotropo en busca de hipogonadismo, función tiroidea, perfil calcio-fósforo, perfil metabólico, entre otros (1). Sobre las imágenes, la mejor aproximación es la resonancia magnética de pelvis para la descripción de los genitales internos y para el seguimiento de gónadas que no se visualizan por ecografía (1). La ecografía es la herramienta de elección para el seguimiento de la gónada, en especial la que fue llevada a orquidopexia. En cuanto a marcadores de malignidad, tales como la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica, se ha concluido que no tienen evidencia suficiente que soporte su uso en este escenario (1).

El riesgo de malignidad de la gónada disgenética está entre 15 y 35% y el tumor germinal más común es el gonadoblastoma (8), por lo tanto, una de las decisiones más importantes en los pacientes con DGM es si se llevan o no a gonadectomía (1).

La decisión, según el algoritmo de Cools et al. (1) se toma de acuerdo con el puntaje de masculinización externa (para otros autores si el sexo asignado es femenino se utiliza la escala de Prader). Para el algoritmo de Cools et al., los pacientes se clasifican en tres grupos: aquellos con subvirilización leve, con genitales ambiguos y con feminización (2). En general, para los pacientes con subvirilización leve se debe contemplar hacer la orquidopexia, debe haber un examen regular físico cada tres meses y una ecografía anual (2), se debe realizar una biopsia prepuberal entre 1 y 9 años y una biopsia pospuberal entre los 17 y los 25 años para evaluar el riesgo tumoral por inmunohistoquímica y, en caso de malignidad, el paciente se debe llevar a gonadectomía (2).

El paciente con ambigüedad sexual se debe llevar a resección de la gónada si hay imposibilidad de traerla a una posición escrotal, si hay hipogonadismo con necesidad de terapia de reemplazo hormonal o sospecha de malignidad (2). Finalmente, en el caso de los pacientes feminizados, se considerará la gonadectomía electiva y la posibilidad de criopreservación (2).

Sobre la genitoplastia, el aspecto más importante para hacerla en el periodo neonatal es una obstrucción urinaria o vaginal que requiere intervención inmediata (2), pero, en general, el consenso propone que la genitoplastia, ya sea cirugía de feminización o masculinización, se puede diferir a edades en las cuales el paciente ya tenga un rol social de género establecido, usualmente durante la adolescencia o adultez joven (2).

En cuanto al inicio de la terapia de reemplazo hormonal, esta debe ser ofrecida para los que tengan indicación, debe estar guiada por un endocrinólogo y de acuerdo con las guías de manejo clínico correspondientes, al igual que el seguimiento de la masa ósea y la suplencia de minerales o vitaminas (2).

Los pacientes con DGM requieren un manejo por grupo multidisciplinario con seguimiento desde la infancia hasta la etapa adulta, debido a los temas complejos que se tienen que abordar como la gonadectomía, la identidad sexual, el rol de género, el crecimiento, la fertilidad, el inicio de la terapia de reemplazo hormonal, la genitoplastia, etc. Es claro que el empoderamiento de los equipos en el manejo del adulto se hace necesario y se sugiere un manejo individualizado, permitiendo la autonomía del paciente para la toma de decisiones (1, 2).

En este caso, el seguimiento del paciente durante la infancia y la adolescencia fue escaso, por lo tanto, la pubertad y el crecimiento no fueron vigilados, el hipogonadismo no fue diagnosticado a tiempo, al igual que su salud mental no fue atendida y no se realizó una gonadectomía, ni un seguimiento clínico a las gónadas (2); sin embargo, este caso pone en la mesa aspectos éticos que tienen que ver con la independencia y la autonomía de la persona. La madre del paciente, en 1986, tomó una decisión que el paciente describe como acertada y fue evitar intervenciones invasivas para readecuar su sexo sin su consentimiento.

Conclusiones

En las últimas décadas se ha discutido ampliamente sobre aspectos jurídicos, éticos, sociales de los desórdenes del desarrollo sexual, llevando a la reivindicación de los derechos de

estas personas y cambiando el paradigma de su atención (9).

Hoy parece claro que toda práctica quirúrgica como la genitoplastia debe contar con el consentimiento informado de las personas y que, en el caso de los menores de edad, se debe esperar a que ellos mismos puedan tomar una decisión libre, consciente y genuina (6).

Es así como el debate sigue abierto en el mundo y los servicios de adultos que tratan la DGM, como Endocrinología del adulto, deben estar mejor preparados para hacer un seguimiento apropiado a estos pacientes, quienes cada vez vienen difiriendo decisiones como las quirúrgicas a la edad de adulto joven en atribución a sus derechos.

Actualmente, el paciente va a ser llevado a cirugía de masculinización de genitales por el servicio de Urología, está en terapia de reemplazo hormonal con testosterona, recibe suplementos de calcio y vitamina D y atención psicológica apropiada.

Declaración de fuentes de financiación

El estudio presentado no recibió ningún tipo de financiación.

Conflictos de interés

La autora del presente estudio declara que no tuvo conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Referencias

- [1] Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):415–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0010-8>
- [2] Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, Garvey E. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: Considerations in newborns

- and adolescents. *Semin Pediatr Surg.* 2019;28(5):150841. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2019.150841>
- [3] Mendoza V, Pinillos P, García R. Trastorno de desarrollo sexual 46,XX ovotesticular: presentación de un caso SRY negativo con ovotestes bilateral en el Hospital Universitario de Santander (HUS). *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):77–82.
- [4] Guerrero-Gómez DA, Agudelo-Zapata Y, Sandoval-Alzate H, Maldonado-Acosta L, Arteaga-Díaz JM, Franco-Vega R. Amenorrea primaria y disgerminoma en una paciente con disgenesia gonadal pura, reporte de caso. *Rev Endocrino.* 2017;3(4):36–8. DOI: <https://doi.org/10.53853/encr.3.4.15>
- [5] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics.* 2006;118(2):e488–500. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738>
- [6] Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158–80. DOI: <https://doi.org/10.1159/000442975>
- [7] Lindhardt-Johansen M, Hagen CP, Rajpert-de Meyts E, Kjærgaard S, Petersen BL, Skakkebaek NE, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):E1540–9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1388>
- [8] Tam Y, Wong Y, Pang K, To K, Yiu A, Wong H, et al. Tumor risk of children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis in relation to their clinical presentations: Further insights into the gonadal management. *J Pediatr Surg.* 2016;51(9):1462–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.03.006>
- [9] Cardenas JA, Velásquez JD. Responsabilidad del estado por intervenciones de reasignación de sexo y adecuación genital temprana. *Rev Digit Der Administ.* 2017;18:287–323. DOI: <https://doi.org/10.18601/21452946.n18.12>

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

Página del residente

Lomitapide en hipercolesterolemia familiar heterocigota

Juan Esteban Bedoya Loaiza¹, Andrés Flórez Romero¹,
Yesid Camilo Hurtado Amézquita¹

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Bedoya-Loaiza JE, Flórez-Romero A, Hurtado-Amézquita YC. Lomitapide en hipercolesterolemia familiar heterocigota: caso clínico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e699. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.699>

Recibido: 3/Noviembre2021

Aceptado: 19/Enero/2022

Publicado: 1/Febrero/2022

Resumen

Introducción: la hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones del gen que codifica el receptor de colesterol de baja densidad (LDLR) o en moléculas asociadas al funcionamiento de este. La forma heterocigota (HFHe) se presenta con una prevalencia de 1 por cada 200 a 300 personas, con elevaciones de colesterol de baja densidad (cLDL) entre 160 a 580 mg/dL y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular temprana. Para el diagnóstico se precisa de la realización de escalas de puntuación como la del Simon Broome o Dutch Lipid Clinic Network y la confirmación a través de pruebas de diagnóstico genético. La modificación al estilo de vida y las estatinas son la terapia de primera línea, sin embargo, es frecuente que no se alcance la meta de reducción de cLDL o se presente intolerancia farmacológica, en estos casos se recomienda el uso de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

Objetivo: Describir el uso de lomitapide en hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Presentación del caso: mujer de 68 años con HFHe que presentó intolerancia a estatinas y no respondió a inhibidores de la PCSK9, por lo que se inició lomitapide con reducción del 50% del cLDL y adecuada tolerancia. Este medicamento está aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Discusión y conclusión: La HFHe está asociada con complicaciones cardiovasculares y mortalidad. En nuestro caso no se continuó la terapia con estatinas por intolerancia, tampoco respondió al manejo con evolocumab y alirocumab. Lomitapide es un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) aprobado para HFHo, reduce el cLDL independiente de LDLR, llegando hasta el 50 %. No hay literatura que soporte el uso de lomitapide en pacientes con HFHe simple, como en nuestra paciente. De este modo, lomitapide puede indicarse como una alternativa en pacientes con HFHe.

Palabras clave: hiperlipoproteinemia tipo II, dislipidemias, LDL-colesterol, hipercolesterolemia.

Destacados

- El estudio genético negativo de las mutaciones de LDLR, APOB, PCSK9 y LDLRAP1 no descarta HF, dado que la herencia puede ser poligénica o dada por mutaciones no descritas.
- La sospecha de HF es clínica y aumenta en forma directa con el valor de cLDL.
- Tras no lograrse el objetivo terapéutico con estatinas, están indicadas terapias de segunda línea como ezetimibe, secuestrantes de ácidos biliares e inhibidores de la PCSK9.
- Lomitapide puede indicarse en pacientes con HFHe, en situaciones donde no se logre la meta terapéutica o se presente una intolerancia a estatinas con o sin ezetimibe e inhibidores de la PCSK9.

Correspondencia: Yesid Camilo Hurtado Amézquita, calle 10 #18-75, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.
Correo-e: camilohurtado88@gmail.com

Lomitapide in family heterozygote hypercholesterolemia

Abstract

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disease caused by mutations in the gene that codes for the low-density cholesterol receptor (LDLR) or in molecules associated with its function. The heterozygous form (HeFH) occurs with a prevalence of 1 in 200 to 300 people, with elevations in low-density cholesterol (LDL-C) between 160 and 580 mg / dL and an increased risk of early cardiovascular disease. Diagnosis requires scoring scales such as the Simon Broome or Dutch Lipid Clinic Network and confirmation through genetic diagnostic tests. Lifestyle modification and statins are the first-line therapy, however, it is common that the goal of LDL-C reduction is not reached or drug intolerance is present; in these cases, the use of inhibitors the proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) is recommended.

Objective: To describe the use of lomitapide in heterozygous familial hypercholesterolemia.

Case presentation: We present the case of a 68-year-old woman with HeFH who presented intolerance to statins and did not respond to PCSK9 inhibitors. Lomitapide was started, with a 50% reduction in LDL-C and adequate tolerance. This medication is approved for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).

Discussion and conclusion: Discussion and conclusion: HeFH is associated with cardiovascular complications and mortality. In our case, statin therapy was not continued due to intolerance, she did not respond to management with evolocumab and alirocumab either. Lomitapide is a microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor approved for HoFH, it reduces LDL-C independent of LDLR, reaching up to 50%. There is no literature supporting the use of lomitapide in patients with simple HeFH, as in our patient. Thus, lomitapide may be indicated as an alternative in patients with HeFH.

Keywords: Type II hyperlipoproteinemia, Dyslipidemias, LDL-Cholesterol, Hypercholesterolemia

Highlights

- Negative genetic study of LDLR, APOB, PCSK9 and LDLRAP1 mutations does not rule out FH, because inheritance may be polygenic or due to undescribed mutations.
- Suspicion of HF is clinical and increases directly with the LDL-C value.
- After the therapeutic goal has not been achieved with statins, second-line therapies such as ezetimibe, bile acid sequestrants, and PCSK9 inhibitors are indicated.
- Lomitapide may be indicated in patients with HeFH, in situations where the therapeutic goal is not achieved or there is intolerance to statins with or without ezetimibe and PCSK9 inhibitors.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) se describió por primera vez en 1937 en una serie de casos de 17 familias y cuatro generaciones afectadas por xantomatosis, hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular, sin embargo, no fue sino hasta 1973 cuando los ganadores del premio Nobel, Brown y Goldstein demostraron que la HF era causada por defectos en el gen que codifica el LDLR, afectando la eliminación del cLDL de la circulación (1).

Se ha aceptado en forma generalizada que la prevalencia de HF en su forma heterocigótica (HFHe) es de aproximadamente de 1 por cada 500 personas. La frecuencia puede aumentar a 1 por cada 200 a 300 personas, dependiendo de la población y la forma en que se realice el diagnóstico (2). En Colombia se ha estimado una

prevalencia del 0,6% o 1 por cada 167 pacientes (3). En esta patología autosómica dominante, la mutación se presenta en uno de los dos alelos de genes relacionados con el LDLR y en más del 75% de los casos se origina en el gen del LDLR, con menos frecuencia se presenta por mutaciones en la apolipoproteína B (APOB), PCSK9 o la proteína adaptadora del receptor de lipoproteínas de baja densidad 1 (LDLRAP1) (4).

El estudio genético negativo de las mutaciones de LDLR, APOB, PCSK9 y LDLRAP1 no descarta HF, dado que la herencia puede ser poligénica en el 20-40% de los casos (5) o dada por otros genes raros o mutaciones no descritas. Independientemente del trastorno genético puntual o múltiple implicado, el fenotipo resultante es consecuencia de un aclaramiento defectuoso del cLDL, el cual se eleva entre 160 y 580 mg/

dL en HFHe, generando la aparición de placa aterosclerótica y enfermedad cardiovascular temprana en hombres < 60 y mujeres < 50 años.

La sospecha de HF es clínica y aumenta en proporción directa con el valor de cLDL, niveles > 190 mg/dL son sugestivos de HF y 1 de cada 5 pacientes con este valor tiene HF (3). Para el diagnóstico clínico se utilizan los criterios diagnósticos de las diferentes sociedades científicas, tales como: Simon Broome (Reino Unido), Dutch Lipid Clinic Network (Países Bajos), Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (EE. UU.) y el reciente Montreal-FH-SCORE (Canadá), entre otros. El estudio genético está recomendado y apoya el diagnóstico, pero no descarta la enfermedad como se había mencionado previamente (6). Las guías de manejo de dislipidemia de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) del 2019 recomiendan que se considere el diagnóstico de HFHe en pacientes con enfermedad coronaria temprana (hombres < 55 años y mujeres < 60 años), en personas con enfermedad cardiovascular prematura fatal o no fatal, en familiares de personas que tengan xantomas tendinosos, adultos con cLDL muy elevado (> 190 mg/dL) y en familiares de primer grado de pacientes con HF ya diagnosticada; adicionalmente, se recomienda el diagnóstico usando criterios clínicos, el cual debe confirmarse, si es posible, con análisis genético (7).

Los pacientes con HF deben ser intervenidos con modificaciones de estilo de vida, pero a menudo requieren intervenciones farmacológicas múltiples para alcanzar la meta de reducción de cLDL (8). Las guías de la ESC 2019 consideran que la meta en estos pacientes es una reducción del cLDL del > 50% del valor inicial o < 55 mg/dL (7).

Las estatinas son la terapia de primera línea para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la HF, ya que reducen el cLDL y en estudios de cohorte en pacientes con HFHe han demostrado una reducción significativa de mortalidad y eventos cardiovasculares, ejemplo de ello es el metaanálisis publicado por Barkas et al, quienes evidenciaron una reducción de accidente cerebrovascular después de la generalización de la terapia con estatinas (OR = 0,251, IC del 95%: 0,176–0,358, $p < 0,01$) (9).

Los pacientes que toman estatinas pueden experimentar efectos secundarios que resultan en intolerancia parcial o total al fármaco, el 15% de los pacientes con HFHe presentaron intolerancia o alergia a las estatinas en el registro Cascade-FH (10) y el 6,8% de los pacientes en el registro Simon Broome del Reino Unido, siendo los síntomas musculares los más frecuentes (11).

A pesar de los beneficios de la reducción de cLDL, los pacientes con HF rara vez alcanzan los niveles recomendados de cLDL con la combinación de estatinas y ezetimibe (12), por lo que se indica el uso de secuestrantes de ácidos biliares (colesevelam, colestiramina o colestipol) e inhibidores de la PCSK9 (evolocumab o alirocumab), los cuales proporcionan reducciones adicionales de -0,24 mg/dl (diferencia de medias ponderada) para los secuestrantes de ácido biliares (13), del 59% a 48 semanas para evolocumab (14) y de 54,7% a 48 meses para alirocumab (15).

Otra opción terapéutica es la aféresis de lipoproteínas, la cual ha demostrado una reducción del cLDL del 50 al 70% en HFHo con sesiones que deben realizarse cada dos semanas, sin embargo, tiene como problema el efecto de rebote 1 a 2 semanas posterior al tratamiento y que no se encuentra disponible en todas las regiones (16); recientemente se han desarrollado nuevos agentes que podrían ser útiles en el manejo de HFHe como el inclisiran y el ácido bempedoico (17). Lomitapide y mipomersen han sido aprobados para el tratamiento de HFHo.

A continuación presentamos el caso de una mujer con HFHe, con intolerancia a estatinas y sin respuesta a inhibidores de PCSK9, tratada con lomitapide.

Presentación del caso

Paciente femenina de 68 años con diagnóstico de hipercolesterolemia desde los 20 años de edad, se desconoce cLDL inicial, sin documentación previa de hipertrigliceridemia. En el examen físico se nota paciente con sobrepeso, sin xantomas, con xantelasmas y no refiere xantomas tendinosos previos. Tiene antecedente de hipotiroidismo, osteoporosis de hígado graso y microangiopatía cerebral por resonancia nuclear magnética, sin

una enfermedad cardiovascular documentada, durante el seguimiento de comorbilidades con TSH en metas, se presenta sin déficit de vitamina D. La paciente tiene antecedentes familiares de hipercolesterolemia (tres hermanos), refiere que ninguno tiene antecedente de enfermedad cardiovascular, pero no hay un estudio genético familiar.

La paciente presenta una adecuada adherencia a recomendaciones nutricionales y ejercicio. Recibió al inicio atorvastatina con dosis máxima de 80 mg, pero sin respuesta. Se indicó entonces rosuvastatina con titulación hasta 40 mg, pero al no obtener tampoco respuesta se adicionó ezetimibe de 10 mg y recibió tratamiento durante ocho años, logrando el control metabólico. Durante el tratamiento, se reportaron mialgias proximales severas y cefalea y los estudios de otras causas de miopatía fueron normales, se descartaron: hipotiroidismo, deficiencia de vitamina D, alteraciones electrolíticas y enfermedades inflamatorias, por lo cual, se consideró miopatía secundaria a estatinas, presentando mejoría de los síntomas posterior al retiro de este medicamento.

Al reiniciar nuevamente el tratamiento a dosis bajas (rosuvastatina 5 mg cada día) hubo una reaparición de síntomas musculares y no hubo medición de creatina-fosfoquinasa (CPK), por este motivo fue enviada al servicio de Endocrinología.

En la valoración inicial por Endocrinología trae resultados de su perfil lipídico: colesterol total 377,8 mg/dL, HDL 72 mg/dL, cLDL 282 mg/dL, triglicéridos 115 mg/dL y sus funciones hepática y renal fueron normales. Se aplicaron los criterios Ducth Lipid Clinic Network con 9 puntos (probable HF) y se solicitó estudio genético, luego se indicó manejo con inhibidores de PCSK9, inicialmente evolocumab a dosis de 140 mg cada dos semanas por tres meses (cLDL inicial 279 mg/dL y cLDL a los tres meses de 373 mg/dL) y alirocumab 150 mg cada dos semanas por tres meses (cLDL inicial de 373 mg/dL y cLDL a los tres meses de 417 mg/dL).

Se realizó una secuenciación mediante NGS para los genes ABCG5, ABCG8, APOB, LDLR,

LDLRAP1, PCSK9, encontrando la variante c.1187-1_1187delGGinsTA del gen LDLR en heterocigosis, esta variante genera el cambio de guanina por una timina en la posición -1 *upstream* del exón 9 en el sitio donador de *splicing* y el cambio de la guanina inicial del exón 9 por una adenina en la posición 1.187 del ADNc del gen, esto podría generar una proteína no funcional o un ARNm degradado por el mecanismo NMD (*nonsense mediated decay*). Esta variante no ha sido reportada en la base de datos de ClinVar, HGMD, ni LOVD, dado que variantes en el sitio donado de *splicing* de LDLR han sido catalogadas como patogénicas (18), entonces se consideró a esta variante como "probablemente patogénica" y se clasificó como hipercolesterolemia familiar 1 de herencia autosómica dominante.

Dada la persistencia de cLDL fuera de metas con el uso de dos inhibidores de la PCSK9, se inició manejo con lomitapide a 10 mg cada día. El cLDL previo al tratamiento era de 417 mg/dL y a los tres meses de tratamiento fue de 209 mg/dL (reducción del 50%), TGP 24 UI/L, TGO 13 UI/L, con síntomas leves dados por náuseas y distensión abdominal ocasional.

Al tener en cuenta la adecuada tolerancia al medicamento, pero con cLDL fuera de metas, se consideró titular una dosis de lomitapide a 20 mg cada día, obteniendo una reducción de cLDL hasta 152 mg/dL (reducción del 63% con respecto al valor inicial), con CT 234 mg/dL y cHDL 76 mg/dL, una elevación no significativa de las transaminasas respecto al control previo (TGP 32 UI/L y TGO 28 UI/L).

Se realizó también un angioTAC de arterias coronarias, encontrando una obstrucción significativa de la descendente anterior, por lo cual Cardiología indicó una angiografía coronaria con reporte de arterias epicárdicas sin lesiones significativas. Se propuso a la paciente incrementar la dosis de lomitapide para metas de cLDL menor a 70, pero por el momento ella no desea ajustar la dosis.

En la figura 1 se incluyen los valores del perfil lipídico en relación con la terapia usada.

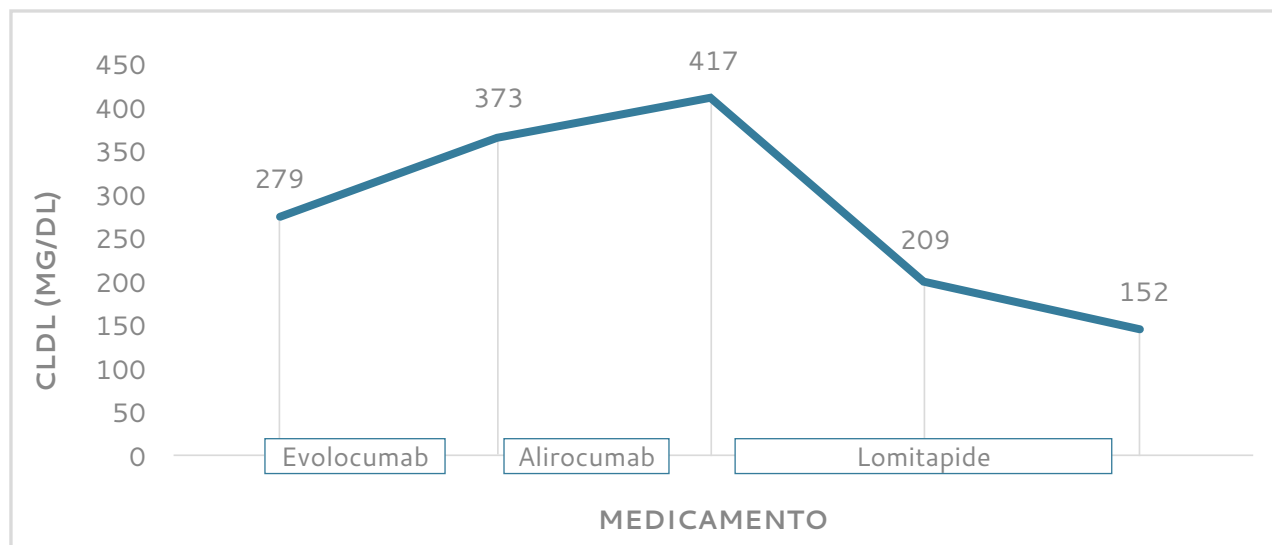


Figura 1. Evolución del cLDL

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La HFHe está asociada con complicaciones cardiovasculares y mortalidad, tal como se ha descrito previamente. En algunas oportunidades, a pesar de las intervenciones farmacológicas instauradas no se logra el objetivo terapéutico de control del cLDL. En este caso, la terapia con rosuvastatina fue bien tolerada y tuvo varios años de respuesta, sin embargo, posteriormente la paciente presentó síntomas sugestivos de miopatía. De acuerdo con una revisión sistemática, se presentan síntomas musculares en el 12,7% de los pacientes tratados con esta terapia, miositis en el 0,1% de los casos y rabdomiólisis en el 0,03% (19). Las manifestaciones musculares de las estatinas van desde mialgias, miositis (elevación de la CPK), rabdomiólisis y miopatía necrotizante autoinmune. Las características clínicas, la elevación de la CPK y las alteraciones adicionales en los paraclínicos permiten realizar un adecuado diagnóstico (20).

Al tener en cuenta el nivel del cLDL de esta paciente, es poco probable obtener metas terapéuticas con el uso exclusivo de ezetimibe. El uso de inhibidores de PCSK9 es la terapia de segunda línea en estos casos, pero la paciente tampoco respondió al manejo con evolocumab y alirocumab.

Hay varios estudios que han probado la eficacia de inhibidores de la PCSK9 en HF: evolocumab en el ensayo Tesla parte B demostró una reducción del cLDL del 30,9% en pacientes con HFHo (21) y de 59,2% en el ensayo Rutherford-2 en pacientes con HFHe, ambos estudios fueron de 12 semanas de seguimiento (22). Se ha considerado que la respuesta a estos medicamentos depende de la función residual del LDLR. Los pacientes con HFHo generalmente responden menos que aquellos con HFHe y, en general, a cualquier tratamiento que involucre el LDLR como las estatinas, donde esta respuesta es aún menor en pacientes con formas recesivas homocigotas de la enfermedad, dada la no respuesta al tener dos alelos comprometidos (23). Consideramos que la falta de respuesta e incluso el aumento del cLDL en nuestra paciente se relaciona a haploinsuficiencia del LDLR, al tener un comportamiento clínico similar a la HFHo.

En este escenario no hay opciones terapéuticas disponibles que se incluyan en las recomendaciones de las guías de manejo clínico de esta patología, salvo la aféresis de lipoproteínas que permite una reducción del 50–70% del cLDL. Si bien esta terapia está disponible en algunas instituciones en Colombia, se debe realizar cada dos semanas, con incremento frecuente de los niveles de cLDL en los periodos entre la aféresis

(16, 24). Adicionalmente, no se dispone aún en el país de medicamentos de nuevo desarrollo como inclisiran y ácido bempedoico que podrían hacer parte de una tercera línea de manejo.

El lomitapide es un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) que ha sido aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). La MTP desempeña un papel clave en el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas que contienen apoB, tanto en el hígado (VLDL) como en el intestino (quilomicrones), en individuos que tienen pérdida de la función de esta proteína se ha visto una reducción considerable de lípidos que contienen apoB, por lo que el lomitapide reduce los niveles de cLDL, independientemente de la función del LDLR (16).

La principal preocupación con el uso de lomitapide ha sido su potencial hepatotoxicidad (elevación de transaminasas y esteatosis), intolerancia gastrointestinal y disminución de la absorción de vitaminas liposolubles y ácidos grasos, por lo que en la actualidad se continúa la vigilancia para definir la relación riesgo-beneficio en la práctica clínica. Estos efectos secundarios relacionados con el tratamiento son generalmente bien tolerados y la mayoría de ellos se resolvieron rápidamente al suspender el fármaco o ajustar la dosis (25).

Diversos estudios han probado la eficacia de lomitapide en la reducción del cLDL en pacientes con HFHo y han aportado datos importantes sobre su seguridad. En el 2013 se publicó el primer estudio de fase 3, abierto y de un solo brazo, que incluyó a 29 pacientes con HFHo. El uso de lomitapide demostró reducir hasta en un 50% el cLDL, con síntomas gastrointestinales como evento adverso más frecuente, sin embargo, cuatro pacientes tenían niveles de aminotransaminasas de más de cinco veces el límite superior de la normalidad (LSN), que se resolvieron después de la reducción de la dosis o la interrupción temporal de lomitapide; en ningún paciente fue necesario interrumpir de forma definitiva el tratamiento debido a anomalías hepáticas (26).

El estudio Lower aportó datos de seguridad a largo plazo en 187 pacientes con HFHo seguidos durante cinco años, con una reducción media del 33% de cLDL

y eventos adversos en el 75,7% de los pacientes, de los cuales 22,2% fueron graves, principalmente relacionados con eventos cardiovasculares e infecciones y en 23,2% de ellos fue obligatoria la suspensión del tratamiento. Los eventos de especial interés incluyeron eventos gastrointestinales (13,5%), hepáticos (15,1%), cardiovasculares adversos mayores (10,8%, lo que resultó en cinco muertes) y tumores (2,2%). De los pacientes con alteraciones hepáticas, el 13,7% presentó elevaciones de transaminasas tres veces el LSN y el 4,9% elevaciones entre 3–5 veces el LSN (27).

Lomitapide está indicado en pacientes mayores de 18 años con HFHo. Este se debe iniciar a dosis de 5 mg día y se debe titular cada cuatro semanas dependiendo de la tolerancia, pruebas de función hepática y renal hasta una dosis máxima de 60 mg al día, aunque no se debe exceder la dosis de 40 mg día en pacientes con enfermedad renal terminal (no cuenta con estudios en esta condición) y en pacientes con disfunción hepática leve (Child Pugh A) y en casos de disfunción grave (Child Pugh B o C) está contraindicado. Se debe monitorizar la función hepática antes del inicio del tratamiento y previo al incremento de la dosis; asimismo, se debe contar al inicio del tratamiento con una imagen para descartar esteatosis, esteatohepatitis o fibrosis. Si las transaminasas están entre 3 y 5 veces elevadas por encima del LSN, se debe confirmar el valor en menos de una semana y ampliar el estudio con un perfil hepático completo, en caso de confirmarse la elevación se deberá reducir la dosis y repetir las pruebas de función hepática semanalmente hasta que se reduzcan las transaminasas por debajo de tres veces el LSN, si esto no sucede en cuatro semanas o aumentan más de cinco veces el LSN, deberá suspenderse el tratamiento (28).

No hay literatura que soporte el uso de lomitapide en pacientes con HFHe simple (una mutación en una copia del gen, en este caso del LDLR), la evidencia principalmente se encuentra en pacientes homocigotos simples, heterocigotos compuestos (dos mutaciones diferentes en ambas copias del mismo gen) o heterocigotos dobles (dos mutaciones diferentes en dos genes diferentes). Una serie de casos de 36 pacientes colombianos con HF reportó cinco casos de HFHe simple con fenotipo clínico similar a la HFHo, 20 pacientes

recibieron lomitapide a una dosis media de 12,7 mg (29), sin embargo, no se reporta si esta terapia fue recibida por alguno de los pacientes con HFHe simple. De este modo, esta terapia puede indicarse como una alternativa en pacientes con HFHe en situaciones donde no se logre la meta terapéutica o se presente una intolerancia a estatinas con o sin ezetimibe e inhibidores de PCSK9.

Ante la falta de evidencia clínica es importante que se adelanten estudios de investigación, con el objetivo de probar la eficacia y la seguridad de este tipo de medicamentos para la HFHe simple. Si bien es una entidad de baja prevalencia, tiene un alto impacto clínico dada su asociación con desenlaces cardiovasculares y mortalidad. Al tener en cuenta que es una enfermedad huérfana, no es posible realizar un balance costo-beneficio de terapias como lomitapide en estos pacientes.

Conclusiones

La HFHe es una enfermedad con un alto impacto cardiovascular, sus diagnóstico y tratamiento temprano disminuyen los eventos cardiovasculares y la mortalidad, y la modificación de estilos de vida y las estatinas constituyen la terapia inicial.

Por intolerancia o tras no obtener las metas de cLDL, generalmente se requiere el uso de otros medicamentos, aunque el uso de inhibidores de la PCSK9 puede ser insuficiente para lograr el objetivo de control del cLDL, en pacientes con baja función residual del LDLR. En este caso, el lomitapide resultó ser eficaz y bien tolerado, por lo tanto, debe considerarse como una opción terapéutica en pacientes con HFHe.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores manifiestan que no existió financiación para la elaboración de este reporte de caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés.

Referencias

- [1] Schmidt EB, Hedegaard BS, Retterstøl K. Familial hypercholesterolaemia: history, diagnosis, screening, management and challenges. *Heart*. 2020;106(24):1940–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316276>
- [2] Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3426. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113426>
- [3] Toro JM, Román-González A, Builes-Barrera CA. Identifying familial hypercholesterolemia in Colombia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):1106–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.008>
- [4] Shah NP, Ahmed HM, Wilson-Tang WH. Familial hypercholesterolemia: Detect, treat, and ask about family [published correction appears in *Cleve Clin J Med*. 2020 my.;87(5):311]. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(2):109–20. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19021>
- [5] Mikhailova S, Ivanoshchuk D, Timoshchenko O, Shakhtshneider E. Genes Potentially Associated with Familial Hypercholesterolemia. *Biomolecules*. 2019;9(12):807. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9120807>
- [6] Moldovan V, Banescu C, Dobreanu M. Molecular diagnosis methods in familial hypercholesterolemia. *Anatol J Cardiol*. 2020;23(3):120–7. DOI: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.95038>
- [7] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).

- Eur Heart J. 2020;41(1):111–88. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [8] McGowan MP, Hosseini-Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 2019;8(24):e013225. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>
- [9] Barkas F, Elisaf M, Milionis H. Statins decrease the risk of stroke in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2015;243(1):60–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.038>
- [10] deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman C, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(3):240–9. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001381>
- [11] Pang J, Chan DC, Watts GF. The Knowns and Unknowns of Contemporary Statin Therapy for Familial Hypercholesterolemia. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(11):64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00884-2>
- [12] Santos RD. Screening and management of familial hypercholesterolemia. Curr Opin Cardiol. 2019;34(5):526–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000660>
- [13] Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2017;227:850–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.011>
- [14] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott S, Murphy S, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713–22. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- [15] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt D, Bittner V, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097–107. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
- [16] Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. Atherosclerosis. 2018;277:483–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859>
- [17] Polychronopoulos G, Tziomalos K. Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: what does the future hold?. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020;13(11):1229–34. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1839417>
- [18] Chmara M, Wasag B, Zuk M, Węgrzyn A, Bednarska-Makaruk M, Pronicka E, et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. J Appl Genet. 2010;51(1):95–106. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03195716>
- [19] Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. Am Heart J. 2014;168(1):6–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.019>
- [20] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8(3 suppl.):S58–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>
- [21] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Kees-Hoving G, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):341–50. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X)

- [22] Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331–40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61399-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61399-4)
- [23] Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CW. Role of PCSK9 Inhibitors in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):279–95. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.964>
- [24] Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Joy T, Bewick D, Brophy J, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. *Can J Cardiol*. 2018;34(12):1553–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.09.005>
- [25] Khoury E, Brisson D, Roy N, Tremblay G, Gaudet D. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):403–14. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1602606>
- [26] Cuchel M, Meagher EA, du Toit-Theron H, Blom D, Marais D, Hegele R, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0)
- [27] Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14(6):807–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.006>
- [28] Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid*. 2019;14:19–30. DOI: <https://doi.org/10.2147/CE.S174169>
- [29] Ruiz ÁJ, Patiño LF, Amaya K, Gómez JE, Ordóñez F, Paternina S, et al. Hipercolesterolemia familiar: serie de 36 casos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigótica. *Rev Col Cardiol*. 2020;27(6):498–507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.10.006>

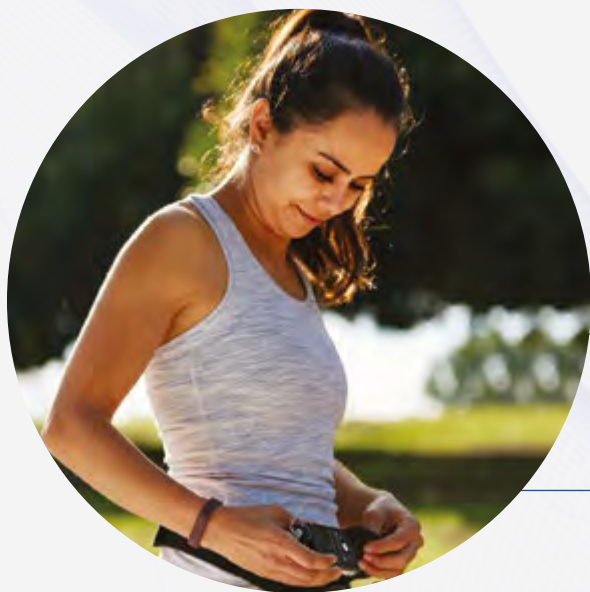
Automatizada para ayudar a los pacientes a alcanzar sus objetivos glucémicos con menos esfuerzo¹⁻⁴

84%

de los participantes lograron el objetivo de GMI*

79%

los participantes alcanzaron el Tiempo en Rango objetivo



"El sistema me quita la preocupación y el estrés (a mi familia y a mí), sobre todo de las altas y bajas"

-Paciente del Sistema MiniMed™ 780G

72%

afirma: "Menos esfuerzo para evitar las **altas**"⁵

70%

afirma: "Menos esfuerzo para evitar las **bajas**"⁵

Bomba de insulina MiniMed™ 780g

Haga un recorrido por nuestra última tecnología de bomba de insulina con una demostración virtual de la bomba de insulina MiniMed™ 780G.



Escanee el código QR para acceder a latam.medtronicacademy.com



* GMI: indicador de gestión de glucosa, por sus siglas en inglés.

Referencias: 1. Carlson AL *et al.* Póster en la 80ª Conferencia Internacional de la Asociación Americana de Diabetes, Junio 12-16. 2020, Chicago/Virtual 2. De Bock M *et al.* Póster en la 80ª Conferencia Internacional de la Asociación Americana de Diabetes, Junio 12-16. 2020, Chicago/Virtual 3. Battelino T *et al.* Diabetes Care 2019;42(8): 1593-1603 4. Guías de la ADA <https://www.diabetes.org/a1c> 5. Datos Medtronic. Ensayo pivotal (Edad 14-75). N=157. 2020; 16 sitios de EE.UU.

© 2021 Medtronic. Reservados todos los derechos. Medtronic, el logo de Medtronic y Otros, son en conjunto, marcas registradas de Medtronic. Todas las demás marcas son marcas registradas de una compañía Medtronic. Covidien es una compañía que forma parte del grupo Medtronic.

DreaMed Diabetes es una marca registrada de DreaMed Diabetes, Ltd. El algoritmo del sistema MiniMed™ 780G incluye tecnología desarrollada por DreaMed Diabetes.

Medtronic

Historia de la Endocrinología

'Hombres-mujeres', 'mujeres-hombres': reflexiones sobre la realidad 'trans', en la relectura diversa e incluyente de los cronistas y las esculturas de la Colombia antigua

Hugo Sotomayor Tribín ¹, Paula Ramírez-Buriticá ²

¹Sociedad de Historia de la Medicina, Academia Nacional de Medicina de Colombia (ANMC), Museo de Historia de la Medicina de la ANMC, Bogotá, Colombia

²Museo de Historia de la Medicina de la ANMC, Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Sotomayor-Tribín H, Ramírez-Buriticá P. 'Hombres-mujeres', 'mujeres-hombres': reflexiones sobre la realidad 'trans', en la relectura diversa e incluyente de los cronistas y las esculturas de la Colombia antigua. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e724. <https://doi.org/10.53853/encr.9.1.724>

Recibido: 21/enero/2022

Aceptado: 31/enero/2022

Publicado: 7/Febrero/2022

Resumen

Contexto: en las últimas décadas se ha visto un cambio sobre los conceptos de diversidad sexual, específicamente hacia lo 'transexual'; de hecho, con la evidencia sobre la etiología neuroendocrina de la diversidad sexual, la comunidad médica ha empezado a redefinir sus conceptos tradicionales respecto a la sexualidad humana, como lo demuestran los cambios al CIE-11, el cual entra en vigor este 2022.

Objetivo: divulgar y sensibilizar a la comunidad médica sobre el tema 'trans', a través de una perspectiva histórica y técnica.

Metodología: al aplicar un enfoque interseccional, se correlaciona con la literatura más contemporánea sobre la etiología biológica de las personas no binarias, partiendo de una síntesis de la historia 'trans' en las sociedades de América y las perspectivas de los médicos, quienes planteaban la desestigmatización desde más de un siglo atrás. Se continúa, de manera local, a través de la relectura y la reinterpretación de los escritos de cronistas de la conquista española y los testimonios arqueológicos de tres diferentes cosmovisiones indígenas entre los siglos XVI y XVII, en los territorios hoy conocidos como Panamá, Colombia, Ecuador y Perú.

Resultados y conclusiones: se exponen factores sociales y antropológicos que podrían tener una influencia en la incidencia de personas no binarias en la Colombia antigua, lo cual refuerza las teorías de incidencia multifactorial. También, se evidencia la necesidad de

Destacados

- La tendencia mundial a la despatologización de la diversidad sexual y en específico lo 'trans', soportada por las ediciones más recientes de los manuales diagnósticos (DSM-5 y CIE-11), no es fruto sólo de un reciente activismo social, sino de uno médico-científico de al menos un siglo de historia.
- La historia precolombina colombiana del siglo XVII, la historia médica y social de la sexualidad del siglo XIX y XX y la actual etiología neuroendocrina del género, dan las bases para entender los cambiantes conceptos contemporáneos de salud sexual.
- No hay un determinismo neuroendocrino en la etiología del género, dado que se evidencian factores sociales y antropológicos que podrían tener una influencia en la incidencia mayor de personas no binarias en la Colombia antigua.

 **Correspondencia:** Hugo Armando Sotomayor Tribín, Academia Nacional de Medicina, Cra. 7a # 69-11, Bogotá, Colombia. Correo-e: husotri@gmail.com

investigaciones locales enfocadas en la atención diferencial de la población 'trans', y así, proponer estrategias desde los programas curriculares para abarcar las posibles necesidades de capacitación del profesional de salud.

Palabras clave: culturas precolombinas, diversidad sexual, etiología del género, no binario, transgénero, historia de la medicina.

- Existe una necesidad de investigaciones locales enfocadas en la atención diferencial de la población 'trans', y las posibles necesidades de capacitación del profesional de salud, reconociendo la historia colombiana y médica en combinación con la etiología neuroendocrina.

'Women-To-Men', 'Men-To-Women': regarding the 'Trans' reality, in the diverse and inclusive rereading of the chroniclers and archeological testimonies of ancient Colombia

Abstract

Context: Over the last decades, the new ideological currents from the LGBTQI+ communities, such as what is referred to as '*transsexual*'. In coherence with the evidence from the neuroendocrine etiology of sexual diversity, the medical community has begun to redefine its traditional concepts regarding human sexuality, seen in the changes on ICD-11, which enters into force in 2022.

Objective: Divulgate and sensitize the medical community about the 'trans' subject from a complementary historical and technical perspective.

Methodology: Using an intersectional approach, we seek to correlate these past narratives with more contemporary literature on the biological etiology of non-binary people. First, we will introduce the 'trans' history in the Americas from the perspectives of doctors who proposed destigmatization from almost a century ago. Then, we will focus on a more local angle through the rereading and reinterpretation of the writings of colonial Spanish chroniclers and the archeological evidence from three different indigenous cosmogonies between the 16th and 17th centuries, located over the territories currently known as Panamá, Colombia, Ecuador and Perú.

Results and conclusions: We expose social and anthropological factors that could have an influence on higher incidence of non-binary people in pre-Columbian communities compared to now with the aim of weighing possible hypotheses of multifactorial etiology. Lastly, we evidence the need of situated research focused on the differential care of the 'trans' population, and with it, to propose strategies for college curricular programs to cover these current training requirements of the health professionals.

Keywords: Pre-columbian cultures, sexual diversity, gender etiology, non-binary, transgender, history of medicine.

Highlights

- The worldwide trend towards the depathologization of sexual diversity and specifically transgender, supported by the most recent editions of the diagnostic manuals (DSM-5 and ICD-11), is not only the result of a recent social activism, but also of a medical-scientific one of at least a century of history.
- The pre-Columbian Colombian history of the 17th century, the medical and social history of sexuality of the 19th and 20th centuries, and the current neuroendocrine etiology of gender, provide the basis for understanding the changing contemporary concepts of sexual health.
- There is no neuroendocrine determinism in the etiology of gender, given that there is evidence of social and anthropological factors that may have an influence on the higher incidence of non-binary individuals in early Colombia.
- There is a need for local research focused on the differential care of the 'trans' population, and the possible training needs of the health professional, recognizing the Colombian and medical history in combination with the neuroendocrine etiology.

Introducción

El 2022 es un año destacable para la comunidad médica enfocada al diagnóstico de la disforia de género y los respectivos tratamientos

reafirmantes y esto lo confirman los manuales diagnósticos internacionales, los protocolos de atención y sus respectivas actualizaciones, hasta fallos jurídicos locales a favor de la diversidad sexual (1, 2).

Es un gran reto para cualquier profesional el verse involucrado en cambios de paradigmas. A la luz de nueva evidencia, los conceptos anteriores pueden ser reevaluados, como cuando uno de los autores del presente artículo logró identificar que podía reinterpretar un viejo trabajo realizado para el *Boletín del Museo del Oro* n.º 33-34 (3), donde, con los conceptos de la época, interpretó ciertas crónicas y testimonios como homosexualismo.

Ahora, puede cuestionarse y corregirse para hablar de ideas aún más amplias.

La transformación de nuestra mirada médica a la comunidad 'trans' ha sido reciente y rápida. Implementar cambios puede significar abrirse a nuevas perspectivas y escucharlas, a lo que llaman las estadísticas reportadas según las experiencias de personas trans al utilizar los servicios de salud en Colombia (4):

Tabla 1. Encuesta exploratoria de las experiencias de personas trans que han utilizado los servicios de salud en Colombia, la cual se realizó entre octubre y diciembre del 2017

85%	83%	57%	55%
Han sentido que los PS* no están sensibilizados con las realidades de las personas trans.	Han sentido que los PS* no están capacitados para atender las necesidades puntuales de las personas trans.	Han pospuesto su atención en salud por miedo a que su género afectara la atención.	Se han sentido agredido(as) por parte de los PS.

Nota aclaratoria: la encuesta fue realizada por el equipo investigador del proyecto "Lineamientos para la atención en salud de personas trans en Colombia". *PS: profesional de salud.

Fuente: adaptado de (4).

Con el ánimo de sensibilizar y divulgar la evolución de conceptos como sexualidad y género, y por tanto, visualizar cómo la diversidad sexual y los individuos trans han estado presentes en la historia humana, se hará un breve resumen de las representaciones y testimonios en las diferentes culturas y las narrativas médicas alrededor hasta llegar a la actualidad, para luego volver a la relectura de crónicas españolas de nuestro territorio desde conceptos con mayor evidencia y poder invitar a algunas reflexiones con mira en los retos actuales a asumir.

Antecedentes históricos

Pese a la posible creencia popular, los referentes trans no vienen únicamente desde los últimos siglos, ni su acogida se remonta a las últimas décadas. Está bien documentado el cómo

culturas antiguas aceptaban sin discriminación o estigma a estos personajes. A través del tiempo y las culturas, hay todavía grupos que ejercen su diversidad sexual como testimonio de prácticas pervivientes que datan de mucho antes que las descripciones médicas, tales como los Hijras de la India o los Muxes de México.

Los ejemplos en la historia están en casi todos los continentes, por no decir en todos. Al centrarse en la región occidental, se pueden dar ejemplos en el territorio norteamericano. En el golfo de México estaba la cultura de los guerreros Crow, entre los cuales existía la creencia que su chamán o Berdache poseía ambos espíritus (femenino y masculino) y por ello estaba más cercano a las deidades (figura 1). Por otro lado, hacia la otra esquina continental, en el desierto del Mohave, se encontraban guerreras y cazadoras, quienes acostumbraban a casarse con mujeres que ya eran

madres: las Hwame, quienes acostumbraban a adoptar un rol masculino (5). En otras culturas, los ejemplos de ritos donde hay fluctuación de género son variados y en cuanto a creencias religiosas, hay incluso un sorprendente ejemplo, el cual lo relata la autora Stryker (6) cuando dice: "Los textos clásicos rabínicos demuestran que el judaísmo reconocía en la antigüedad siete géneros

distintos con distintas obligaciones religiosas, sociales y legales"; sin embargo, después de la época medieval y la fuerte ola de represión bajo las creencias de la biblia judeocristiana en Europa y, posteriormente en sus colonias, empezó a segregarse y tildarse de aberrante a todo aquel que no siguiera con el binarismo de género y la heteronormatividad.



Figura 1. El berdache (dos espíritus) está orgulloso en el centro, mientras los guerreros Crow danzan alegremente a su alrededor, el mejor de todos ellos logrará sus favores

Nota aclaratoria: detalle de la pintura titulada: "Danza del berdache Saukie" de George Catlin, 1861–6969.

Fuente: tomado de (5).

Posterior a este periodo, en el continente americano no hay muchos testimonios favorables para la realidad trans. De hecho, en un recuento de las leyes estadounidenses en el libro *The history of trans*, se relata cómo en el siglo XIX se prohibía el intercambio de ropa de hombre a mujer, específicamente (6).

Sobre la sexualidad, se comentaba en mayor medida al otro lado del Atlántico. En la Alemania de 1886, Richard Von Krafft-Ebing en su escrito 'Psychopathia Sexualis' describe varios términos tales como: "instinto sexual contrario": sentir rechazo por lo que debería encontrarse erótico en función del propio sexo o género; "emasculación":

un profundo cambio de carácter por el que los sentimientos e inclinaciones de un varón se convierten en los de una mujer; "desfeminización": un profundo cambio de carácter por el que los sentimientos e inclinaciones de una mujer se convierten en los de un hombre y "metamorphosis sexualis paranoica": el delirio psicótico de que el propio cuerpo se está transformando en otro sexo (6). Así como estos conceptos, podemos abarcar hasta entrado el siglo XX, con los que se despreciaba y patologizaba la idea una diversidad sexual; sin embargo, contemporáneamente y posterior a la invención de la anestesia, ya se solicitaban las primeras cirugías de modificación corporal respectivas al género.

La medicina, en su papel diagnóstico, en la argumentación de la enfermedad y la intervención como cura, empezó a dar sus primeros avances en las cirugías para los individuos no binarios. Aunque cabe anotarse que la mayoría de las cirugías genitales que se pusieron a disposición de generaciones posteriores de personas transgénero se desarrollaron, en principio, mediante la experimentación con los cuerpos de mujeres negras esclavizadas que fueron sometidas a ensayos médicos, así como el perfeccionamiento de estos procedimientos se realizó de forma no consensuada en los cuerpos de jóvenes intersexo (6).

Paralelamente, en el mismo territorio alemán, trabajaba el médico y sexólogo Magnus Hirschfeld, quien es retratado como uno de los médicos más importantes al hablar de divulgación médica y política de la sexualidad y el género. En 1897, Hirschfeld funda junto a otros el Comité Científico Humanitario, comúnmente considerado como la primera organización en el mundo dedicada de forma efectiva a la reforma social en representación de las minorías sexuales; más adelante, en 1919, también funda el 'Institut für Sexualwissenschaft' (Instituto de Sexología) y, en 1921, la 'Liga Mundial por la Reforma Sexual' (6). Además, soportó su práctica médica y política con varios escritos como: 'sexualidades intermedias' de 1910 (agrupando variaciones de la sexualidad como no patológicas, donde figuraban los intersexuales, los homosexuales y los travestis) y 'transexualidad psíquica' en 1923.

Este médico fue pionero en los tratamientos de reafirmación de género que incluso fueron puestos en práctica en la primera mujer trans intervenida, Lilli Elbe (reconocida por la popular película *La chica danesa*). La importancia de colegas e influencias no es despreciable, destacando a Eugen Steinach, un médico austriaco considerado el primer neuroendocrinólogo que descubrió los efectos en los cambios morfológicos de las denominadas "hormonas sexuales": testosterona y estrógenos, en la década de 1910; sin embargo, ocurre un abrupto corte de esta escuela progresista de la sexualidad debido a la Segunda Guerra Mundial y el régimen fascista, el cual desplaza al médico Hirschfeld a Francia por amenazas y acoso. Desafortunadamente, este muere por un infarto en 1935 (6).

Se retoma esta escuela con otro médico alemán, Harry Benjamin, quien se radica en EE. UU. empezando el siglo XX. Benjamin, influenciado por Hirschfeld, se convertiría en el gran referente de la teoría y la conceptualización de la transexualidad y los tratamientos reafirmantes de género. Específicamente, se diferenció por el enfoque neurobiológico, alejando la idea de un trastorno únicamente psicológico y por la resolución que este podía tener con las intervenciones anatómicas, proponiendo categorizarlo como un síndrome; siendo así, el surgimiento del epónimo: 'síndrome Harry Benjamin'.

Hacia 1940 se empieza a utilizar la palabra transexualismo verdadero para denominar a los individuos que han cambiado de género de manera quirúrgica. Incluso, para esta década, en 1941, ya existía también la primera suplementación de estrógenos de origen natural (extraídos de la orina de yegua en gestación) llamada Premarin (7). Este médico ya adoptaba para entonces el concepto de "cirugía afirmante de sexo" y se populariza, entre las décadas de 1950 y 1960 dentro del personal médico, el concepto de "disforia de género", sin embargo, este cae en desuso en 1980 por la categoría diagnóstica del DSM-III: "trastorno de identidad de género", la cual se mantuvo hasta su cuarta edición de 1994. A pesar de ello, en 1979, la Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association (ahora WPATH) publica el primer protocolo de abordaje para estos pacientes denominado Standards of Care (SOC) (7), el cual ya se encuentra en su edición número 8 que será publicada en la primavera del 2022.

Ahora, en el siglo XXI, encontramos que gracias al activismo político de este grupo poblacional, el término disforia de género vuelve como un concepto diagnóstico y reemplaza a los trastornos de identidad de género en el DSM-5, publicado en el 2013. También, un cambio reciente se evidenció el 18 de junio del 2018, cuando la Organización Mundial de la Salud publicó la nueva edición de su manual de enfermedades que saca a la transexualidad del Capítulo V sobre "Trastornos Mentales y del Comportamiento" y pasa a formar parte de un epígrafe denominado, 'condiciones relativas a la salud sexual'. Esto visto como un paso más hacia la despatologización de la transexualidad (1), aunque pasa a llamarla

'incongruencia de género'. Esta edición del CIE-11 entrará en vigor en 2022 y hará una unión simbiótica con los conceptos del actual DSM-5. Por último, estas dos actualizaciones juntas le dan cabida en el espacio profesional médico a la más reciente guía de tratamientos para personas transgénero, publicada por la Sociedad de Endocrinología Americana del 2017.

Según Stryker (6), actualmente se vive una "obsesión" por el tema del género y específicamente lo "trans". Existen varias interpretaciones, sin embargo, en este artículo se da cabida a la que atribuye estos rápidos cambios (en cuestión casi que de dos décadas) a la globalización y la facilidad de intercambio de experiencias y sentires entre diferentes culturas e individuos, generando conexión entre aquellos que no encontraban respuestas en sus lugares marginales. Es así como los movimientos trans, en persecución de la dignificación de sus derechos, manejan un activismo fuerte y, por lo tanto, una representación desde la biopolítica como contrapeso hacia el biopoder que durante siglos se ejerció hacia ellos, a través de la invisibilización, la patologización y el miedo infundado hacia su diversidad, lo que da frutos al retorno de conceptos olvidados, pero con los que la comunidad trans ha trabajado para sentirse más afín e identificada, reflejando cómo los movimientos sociales organizados generan un peso representativo y, por lo tanto, un poder político en la sociedad, incluso para combatir aquello dictaminado como enfermedad desde la medicalización.

En este sentido de activismo social, se recuerda que la lucha LGBT+ ha sido propulsada por todas las personas pertenecientes a cada letra de sus siglas, sin embargo, exaltamos por su impacto histórico, a Marsha P. Johnson, la mujer afro y trans quien se encontraba en Stonewall Inn en junio de 1969, cuando diferentes personas de diversidad sexual fueron reprimidas por policías, dando lugar a fuertes manifestaciones e impulso colectivo, lo que ha perdurado con el tiempo como el famoso mes y marcha del orgullo gay o Pride, llevada a cabo en el mismo mes en conmemoración de este suceso.

Asimismo, es importante aclarar que concomitantemente, el movimiento feminista

luchaba por los derechos representativos, sexuales y reproductivos de las mujeres cis, siendo esta también una plataforma de la cual los individuos trans encontraron reflexiones nutritivas, como la negación del determinismo biológico de Simone du Bouvoir de su libro *El segundo sexo*, de 1949 (6, 7).

Al hablar específicamente de Colombia, los derechos de la diversidad sexual dan un paso importante en 1981, cuando la homosexualidad es retirada del código de policía, donde estaba tipificada como "conducta indebida", sin embargo, en Bogotá desde 1940 ya había movimientos sociales los cuales defendían esta orientación sexual (7). Aunque, se encuentra bibliografía que habla de las primeras cirugías reafirmantes de género en el Hospital San Juan de Dios de la Universidad Nacional entre los años 1964 y 1977, llevadas a cabo por el Departamento de Cirugía Plástica a cargo del médico Felipe Coiffman, y a partir de los estudios del psicoanalista, Eduardo Laverde Rubio (7), se sabe por un artículo de El Tiempo, publicado en 1992, que la primera intervención llevada a cabo en Colombia data de 1952, realizada a un hombre trans, en Pasto. El artículo, sin mucho detalle, refiere que el 'Dr. Parra' llevó a cabo la intervención sin complicaciones y que el paciente, quien había ingresado bajo el nombre de María, tuvo egreso con el nombre de Carlos (8). Posteriormente, se encuentra la escritura y la implementación de la constitución de 1991, donde se dio más valor y acogida a los derechos individuales, abriendo un camino diferente a la heterogeneidad sociocultural (7).

Por otro lado, en un estimado de la registraduría, 766 personas habían cambiado su sexo en su documento de identidad entre el 2016 y el primer trimestre del 2018, un derecho legislado en 2015, sin embargo, llama la atención que en Colombia existe la restricción de solo poder hacer este trámite dos veces como máximo y con una diferencia de 10 años entre uno y otro. Jurídicamente han existido avances importantes en la última década desde el acceso a salud, el no requerir tarjeta militar (en el caso de mujeres trans) y el cambio de categoría de sexo en el documento de identificación al cumplir la mayoría de edad. De hecho, en un reciente fallo del Cuarto Juzgado Administrativo de Bogotá, llevado a cabo el 21 de

enero del 2022, se dictamina a la Registraduría hacer efectivo el cambio de masculino a no-binario/no especificado, en el documento de identidad en la sección de sexo, reconociendo jurídicamente por primera vez a una persona no binaria (2).

Material y métodos

En cuanto a los conceptos para regir la relectura del material, se escogió como fuente principal las revistas especializadas en Endocrinología (no enfocados en trastornos metabólicos), las cuales tuvieron un factor de impacto alto reconocido por parte de Scimago Institutions Ranking, dando resultado dos fuentes: *Nature Reviews Endocrinology* y *Endocrine Reviews*. Además, se incluyó la base de datos PubMed. En todas las bases se hizo la búsqueda de las palabras clave: 'transgender', 'trassexualism', 'etiología' y no se aplicó filtro de temporalidad. Seguidamente, para los artículos relacionados con conceptos e investigaciones de etiología o tratamiento, se priorizó la bibliografía de tipo *review* y que no fuese de no más de cuatro años de publicación (2018–2022).

En cuanto al material histórico, se hizo una selección de textos escritos por diversos cronistas españoles en el contexto del siglo XVI y XVII, recopilados por diferentes autores, donde las crónicas corresponden a sitios geográficos del territorio de lo que es hoy Panamá, Colombia, Ecuador y Perú. Se reconoce la limitación de la interpretación de las citas, puesto están escritas desde una perspectiva de espectador y no se cuenta con testimonios en primera persona de los individuos que expresen su propia identidad. Por lo anterior, se excluyeron específicamente las citas donde solo se relataran prácticas sexuales homoeróticas y se incluyeron aquellas que reflejaban una idea de la actitud y la extensión de individuos no binarios, donde el alcance de la crónica incluyera roles de género, expresiones de género, estatus social, conjuntamente a prácticas sexuales diferenciadas a las heteronormadas, características que se interpretarán como identidad de género. Se incluyeron 12 citas en total, de las cuales 11 tratan sobre comunidades indígenas y 1 sobre esclavos afrodescendientes, 11 de estas ejemplifican individuos tomados como 'hombre-mujer' y 1 como individuos 'mujer-hombre'.



Figura 2. Ubicación geográfica aproximada de las crónicas reinterpretadas en el presente artículo

Fuente: elaboración propia.

Finalmente, las crónicas son acompañadas por fotografías y descripciones de cuatro testimonios arqueológicos indígenas de tres diferentes cosmovisiones. Todas ellas corresponden a tres culturas prehispánicas del área intermedia y recrean tanto las prácticas sexuales como espirituales en templos, dando una visión de lo relatado y analizado de los escritos. Las características de las piezas son: 1) pieza esculpida en arcilla de la cultura ecuatoriana Guangala (año 400 a. C. a 400 años d. C.), la cual iba desde el territorio

de Manabí y a lo largo de la costa hasta el puerto de Chanduy, actual península de Santa Elena, Ecuador; 2) pieza esculpida en arcilla de la cultura colombo-ecuatoriana Tumaco-La Tolita o Tulato, contemporánea a la anterior, entre las localidades, de hoy en día, de Buenaventura (Colombia) hasta Esmeraldas (Ecuador), y para terminar, 3) dos últimas piezas arqueológicas esculpidas en hueso, de la cultura prehispánica de los pueblos de la Sierra Nevada de Santa Marta, muy posiblemente a su periodo Tayrona (año 900 al 1600 d. C.).



Figura 3. Ubicación geográfica de los territorios donde habitaban las tres diferentes culturas de los testimonios arqueológicos mostrados en el presente artículo, distinguidas por colores (de abajo para arriba: cafè, gris y pùrpura)

Nota aclaratoria: color cafè: Guangala (400 años a. C. – 400 años d. C.); color gris: Tumaco-La Tolita (400 años a. C. – 400 años d. C.); color pùrpura: Tayrona (900 años d. C. – 1600 años d. C.).

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Etiología de la transexualidad

Aunque se afirma que la identidad de género no es cromosómica (9), se ha considerado que pueden estar involucrados factores genéticos, puesto que se ha observado una mayor afinidad a identidades trans entre sujetos con hermanos trans en comparación con la población general (10). Donde incluso se evidencio un 39% de concordancia en los casos reportados de individuos

trans de gemelos homocigotos y ninguna para los gemelos dicigotos (9). Por ello, se ha intentado relacionar genes como el CYP17, el cual codifica para la 17- α -hidroxilasa como etiología de las identidades transmasculinas.

Por otro lado, la investigación biológica ha determinado que los factores prenatales son de suma importancia en el desarrollo de la sexualidad mamífera y humana (11), por lo que se han realizado experimentaciones, especialmente en ratones o cuyes en gestación, con el fin de reproducir y alterar el ambiente endocrinológico

del periodo prenatal. Puntualmente, se han visto variaciones en el comportamiento de machos y hembras con la alteración de las concentraciones de testosterona en el útero. Parte de las conclusiones que se evidencian es que una mayor exposición a testosterona en población hembra de ratones *in utero* generaba comportamientos sexuales y reproductivos correspondientes a los ratones macho. Así como la menor exposición a testosterona en ratones macho en el mismo periodo embrionario reflejó comportamientos referentes a las hembras de la especie (11).

Esto llevó no solo a la hipótesis de la orientación sexual, sino de la diferenciación de la identidad transgénero, dando pie a las hipótesis de la diferenciación sexual en dos tiempos, ya que la diferenciación sexual de los órganos reproductivos se da en la primera etapa del embarazo, sin embargo, la diferenciación sexual cerebral se da en el segundo trimestre en adelante. Se podría entonces plantear la idea de que los individuos trans tienen una exposición "normal"

a las hormonas sexuales en la primera etapa del embarazo, pero posteriormente sufren cambios en el ambiente endocrino *in utero*, resultando en conformaciones estructurales o funcionales diferentes al resto de la población.

Dick Swaab, el reconocido investigador y autor del libro *Somos nuestro cerebro. Cómo pensamos, sufrimos y amamos* (2015), afirma que la transexualidad de varón a mujer se produce en una relación de 1:1000, mientras que la transexualidad de mujer a varón, en relación de 1:30.000. Este autor defiende la hipótesis de las diferencias estructurales microanatómicas del cerebro trans y plantea que la parte central del núcleo de la estría terminal (NLET), ubicada en un punto del ventrículo lateral, es dos veces más grande en los hombres y contiene el doble de neuronas, comparado con el de las mujeres, y afirma que en los transexuales de varón a hembra se halla un NLET femenino y que en los casos del transexual de mujer a varón existe un NLET masculino, (figura 4) (12).

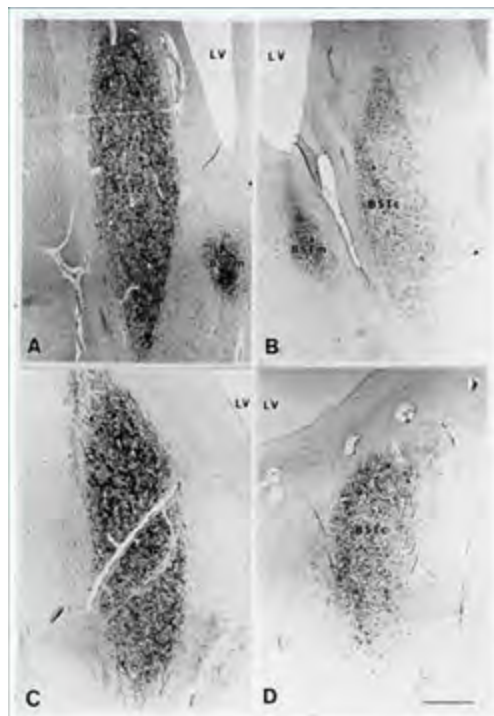


Figura 4. La parte central del núcleo del lecho de la estría terminal (NLET) es dos veces más grande en los varones (A, C) y contiene el doble de neuronas que en las mujeres (B), mientras que en los transexuales de VaM encontramos un NLET femenino (D)

Fuente: tomado de (12).

El núcleo intersticial del hipotálamo anterior 3 (INAH3) es otra área del cerebro donde algunos reportan una diferencia entre los hombres y mujeres. INAH3 es un núcleo hipotalámico sexualmente dismórfico con una posible conexión al BST, junto con otros núcleos cerebrales asociados con la identidad de género y el comportamiento sexual. BST es una parte del sistema límbico que juega un papel en el comportamiento sexual en estudios con animales (9).

Esta hipótesis se ha intentado replicar en diferentes estudios, ahora no solo comparativos en cuanto a cortes histológicos, sino con algoritmos entrenados. En 2020 se publicó un estudio con un algoritmo entrenado, desde un acercamiento univariable y multivariable en los patrones estructurales del cerebro cisgénero de hombres y mujeres en tres grupos heterogéneos, con el fin de validar la clasificación de mujeres trans, pre y postratamiento hormonal. En dicho estudio se pudo evidenciar que si bien sí había una diferencia estadísticamente significativa, las características no necesariamente coincidían con el género opuesto ni con el asignado al nacer, dando así la conclusión de que la estructura cerebral microanatómica en los individuos trans resulta ser un mosaico mucho más variado y con matices menos definidos que en las diferenciaciones entre hombres-cis y mujeres-cis. También se demostró que posterior a la terapia hormonal de reafirmación de género, la microanatomía cerebral sí experimentaba cambios (13).

Otro investigador distinguido, Ramachandran (14), presenta una interesante hipótesis: los transexuales de varón a mujer carecen de la representación del pene en la corteza cerebral y los transexuales de mujer a varón, la zona de los senos no se habría fijado durante el desarrollo de la corteza cerebral, por este motivo no consideran estos órganos como "propios" y desean librarse de ellos.

Los intentos de cambiar la identidad de género por fuerzas externas de origen biológico o anatómicas no hormonales han resultado infructuosos. Meyer-Bahlburg (9) revisó el resultado final de la asignación de género de mujeres con síndrome de Swyer (46, XY) recién nacidas con condiciones intersexuales por causas

no hormonales, asumiendo que tenían un ambiente hormonal prenatal masculino normal. Las condiciones incluyeron agenesia del pene, extrofia cloacal de la vejiga y ablación del pene. Solo el 47 % de los pacientes criados como mujeres seguían viviendo sin disforia de género en la edad adulta. Además, entre una cohorte de 14 individuos XY con extrofia cloacal a quienes se les asignó el sexo femenino social, legal y quirúrgicamente, todas las personas que conocían su historial médico (57 %) referían una identidad de género masculina (9). Al igual de lo que ocurrió con el famoso caso de la Johns Hopkins Medical School, donde por un error médico durante una circuncisión en un bebé con sexo masculino, consideraron imprudente educar al infante con sexo femenino; sin embargo, este al conocer su historial médico a la edad de 14 años reconoció no sentirse identificado con el género impuesto y se sometió a los procedimientos correspondientes (15), lo que reforzó las hipótesis que están involucrados meramente los factores bioquímicos prenatales, los cuales producen cambios estructurales y microanatómicos del sistema nervioso central, en la diferenciación de la identidad de género.

Análisis del material

En las siguientes crónicas se encuentran relatos desde la perspectiva del cronista español acerca de las costumbres de diferentes comunidades indígenas y esclavos afrodescendientes. Cabe aclarar que están escritas desde un pensamiento judeocristiano, con palabras y lenguaje que ahora, en nuestra actualidad, ha quedado olvidado o que puede ser reprochable en la descripción de los individuos. Por ello, se irán desglosando poco a poco los textos, subrayando aquellos extractos de mayor importancia o aplicando negrilla a las palabras que requieran interpretación o definición para su mayor entendimiento. Por otro lado, en cuanto a las aseveraciones censurables de las citas, se recomienda discernir el contexto histórico de las citas del objetivo del artículo.

Crónicas sobre los indígenas

Los españoles llamaban vicio, pecado nefando o sodomía al "crimen a quien alguien podría caer

desperdiciando su semilla", es decir, las prácticas sexuales fuera de la heterosexual y fuera del único fin reproductivo; primordialmente el sexo oral y

anal entre individuos masculinos, como lo retrata el siguiente testimonio arqueológico (figura 5).



Figura 5. Cerámica Guangala, pareja masculina en posición decúbito supino uno sobre otro, en la que hombre en posición superior recibe un annilingus (colección Diógenes Patiño)

Fuente: elaboración propia.

Estas experiencias son relatadas incluso en las locaciones españolas más antiguas, en el golfo de Urabá, sitio donde se erigió el Fuerte de San Sebastián y se fundó, en 1510, la primera ciudad en el continente de América, la famosa Santa María la Antigua del Darién. En este lugar fue donde los españoles, comandados por Vasco Núñez de Balboa que, en su búsqueda del mar del sur, el Pacífico, se encontró con unos indígenas descritos como sodomitas y dedicados al pecado nefando (1513), como relata López de Gómara (16):

1. "En esta batalla se tomó preso a un hermano de Torecha en hábito real de mujer, que no solamente en el traje, pero en todo, salvo en parir, era hembra".
- 2.

Son los indios del Darién y de toda la costa de Urabá y Nombre de

Dios (...); Son ellos celosos, y ellas buenas de su cuerpo, según dicen algunos. Tienen mancebías públicas de mujeres y aún de hombres en muchos cabos, que visten y sirven como hembras sin les ser afrenta, antes se excusan por ello, queriendo, de ir a la guerra.

Es clara la explicación de que estos individuos no tenían simplemente prácticas sexuales homoeróticas, sino que cumplían tareas, tenían vestimentas y estatus que los identificaba como género femenino en la organización social e incluso para la mirada externa; sin embargo, aquellos individuos desencadenaron la más cruel intolerancia, como lo contó el cronista y se observa en la figura 6:



Figura 6. Aperreamiento de mujeres trans

Nota aclaratoria: Darién (Panamá), T. Bry, siglo XVI. Biblioteca Nacional de Portugal.

Fuente: tomada de (5).

3.

... **Aperreó** Balboa cincuenta putos que halló allí, y luego quemólos, informado primero de su abominable y sucio pecado. Sabida por la comarca esta victoria y justicia, le traían muchos hombres de sodomía que los matase. Y según dicen los señores y cortesanos usan aquel vicio y no el común; y regalaban a los alanos, pensando que de justicieros mordían los pecadores. ... Huían los indios de miedo de los perros, a lo que dijeron y principalmente por el trueno, humo y olor de la pólvora, que les daban en las narices.

El aperreamiento era un castigo ejecutado con perros de presa, utilizado por los conquistadores españoles en especial contra indígenas enemigos.

Para continuar, las siguientes citas se agrupan por la claridad de la descripción en cuanto a lo referente del rol y expresión de género dentro de las comunidades, como la aceptación en la vida pública, a pesar de la fácilmente apreciable aversión de los cronistas ante estos individuos que para ellos tienen el papel de transgresores del orden o aberraciones.

Fernández de Oviedo (5) escribió refiriéndose a los indígenas de Puerto Viejo, en el Ecuador:

4. "Todos los mas indios capitán en la costa son sodomitas abominables; eusan con los muchachos; e anda ellos muy enchaquirado e ornado de sartales con muchas joyuelas de oro".

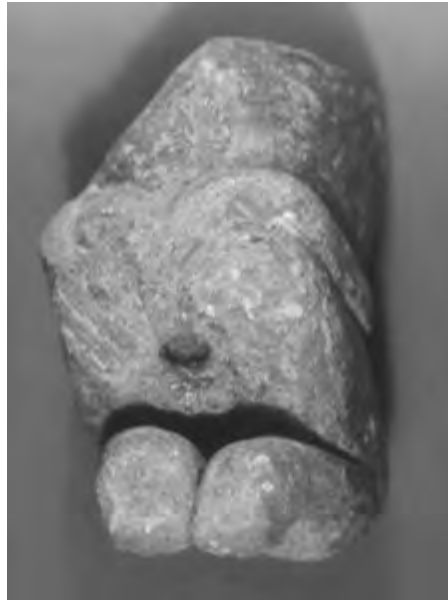


Figura 7. Cerámica, Tumaco La Tolita, individuo de genitalidad masculina el cual se encuentra separando el glúteo izquierdo con su mano ipsilateral para dejar ver el ano dilatado (colección Diógenes Patiño)

Fuente: elaboración propia.

En la figura 7, como en la cita anterior originaria de territorio ecuatoriano, se muestra el tronco y los miembros inferiores de un personaje masculino con ano dilatado. El ano dilatado, pasajero, se ve frecuentemente en las mujeres y hombres que son penetrados analmente.

Fernández de Oviedo (5) contó sobre la existencia de los 'sodomitas' entre los indígenas en la cueva de Urabá, como transcribió Gustavo Arango en su novela Santa María del Diablo:

5.

En esta provincia de Cueva hay asimesmo sodomitas abominables, y tienen muchachos con quienes usan aquel nefando delito, y los traen con naguas o en habito de mujeres, y se sirve de los tales en todas las cosas y ejercicios que hace a las mujeres: así en hilar, como en barrer la casa, y en todo lo demás, y estos no son despreciados ni maltratados por ello.

Y al paciente lo llaman camayoa, y los tales camayoas no ayudan a

otros hombres sin licencia del que los tiene, y si lo hacen se les castiga con la muerte. Algunos principales que incurren en este error de ponen sartaes y puñetes de cuentas y otras cosas que por arreo usan las mujeres, y no se ocupan del uso de las armas, y hacen cosas que los hombres ejercitan, si no como es dicho en las cosas femeniles de las mujeres. Los camayoas son muy aborrecidos por las mujeres, pero como estas son muy sujetas a sus maridos, no osan hablar sino pocas veces o con los cristianos porque saben que les desplace tan condenado vicio.

En todas las citas puede apreciarse cómo en pueblos indígenas de diferentes lugares geográficos y cosmovisiones convivían sin vergüenza o estigma social individuos no binarios dentro de la vida cotidiana de la comunidad. Además de la vida pública, tenían vestimenta, cabello y joyas (expresión de género) semejantes a las de las mujeres-cis. Adicionalmente, se relata cómo desempeñaban las labores

atribuidas a las de las demás mujeres-cis, como hilar, barrer la casa, moler maíz o cocinar (rol de género). Por último, se resalta en negrilla el nombre "camayoa", entendido como denominaban a los individuos en su misma comunidad, lo cual podría indicar la aceptación de un tercer género.

Por otro lado, de los indígenas de Santa Marta contó el mismo López de Gómara (16):

6.

... muchos hombres visten camisetas estrechas, cortas y con medias mangas. Ciñen faldillas hasta los tobillos, y atan al pecho unas capitas. Son muy putos y précianse de ello, los sartales que traen al cuello ponen por joyel al dios Priapo, y dos hombres uno sobre otro por detrás, relievados de oro; tal pieza de aquellas hay que pesa treinta castellanos. En Zamba, que los indios dicen Nao, y en Gaira, crían los putos cabello y tapan sus vergüenzas como mujeres, que los otros traen coronas como frailes, y así, lo llaman coronados; los que guardan virginidad allí siguen mucho la guerra con arco y aljaba.; van a caza solos, y pueden matar sin pena al que se lo pide.

También se refirió a Santa Marta el padre fray Pedro Simón (17) cuando relataba:

7. "El (pecado) nefando era entre ellos el acostumbrado y estaban tan envidados en él que, para incitarse más a cometerlo tenían sus templos llenos de mil abominaciones y horrendas figuras en orden a esto".

Y se refuerza lo anterior según lo que se entiende de la lectura de Juan de Castellanos (18) acerca de la misma región:

8.

*Son gente entre sí tan desonestas,
Que las espaldas andan mal
seguras,*

*Y en cualquier lugar lao y oculto,
se hallan muchos Priapos, mal de
bultos*

Son claras y directas las referencias al sexo homoerótico y la importancia de este, tanto así que en los lugares importantes de culto como los templos había alusión a las prácticas y rituales con esculturas como las figuras 8 y 9. Además, se lee en la primera cita de este territorio sobre la existencia de individuos con una expresión de género feminizada, quienes estaban presentes y tenían un papel respetado de culto específico en los templos.



Figura 8. Hombre con gran falo, escultura esculpida en hueso, cultura Tayrona (colección Alonso Restrepo de León)

Fuente: fotografía de Liliana Parra.



Figuras 9. A la izquierda, vista lateral, relación de dos individuos de genitalidad masculina en práctica de penetración anal. A la derecha, se aprecia la vista anterior a uno de ellos mambeando hayo (coca), representada como la esfera en la región geniana izquierda (colección Alonso Restrepo de León)

Fuente: fotografía de Liliana Parra.

Es interesante que las esculturas que visitaban fueran descritas como 'priapos' o abominaciones. En primer lugar, entendiendo que el pene es visto desde la cosmovisión Tayrona como la virilidad, la fuerza y la fertilidad en los campos, así pues, había esculturas en templos alusivas a hombres con grandes falos que expresaban prosperidad y buena suerte, como la figura 9 lo muestra. Estas son las descritas por los cronistas, como 'Priapo' (resaltado en negrilla), lo que nos traslada a la época grecorromana, donde el dios Priapo y los hombres a semejanza de él eran mal vistos (incluso explicando así, el por qué las grandes esculturas en mármol renacentistas como el 'David' tenían un tamaño de pene pequeño con respecto a sus cuerpos). Dicha creencia continuó incluso hasta instaurarse la expresión, 'mal de bulto' (también en negrilla), utilizada con el fin de patologizar dicha proporción anatómica.

Por último, se observa al parecer un grado de importancia hacia prácticas sexuales homoeróticas, las cuales estaban también representadas en el templo, puesto que, según las citas, eran frecuentes de

encontrar ("mil abominaciones") y existía una pieza manufacturada en oro, la cual pesaba aproximadamente 138 g (1 castellano = 4,6 g), como ejemplo de estas se presenta la figura 8 que pertenece a la misma zona geográfica.

Por otra parte, Lucas Fernández de Piedrahita (19) escribió sobre un fenómeno particular que no podemos dejar desapercibido, en su *Noticia historial de las conquistas del Nuevo Reino de Granada*, contó:

9.

Entre los Laches... tenían por ley que si la mujer paria cinco varones continuados sin parir hija, pudiesen hacer hembra a uno de los hijos a las doce lunas de edad; eso es, en cuanto a criarlo e imponerlo en costumbres de mujer; y como lo criaban de aquella manera, salían tan perfectas hembras en el talle y ademanes del cuerpo, que cualquiera que los viese, no los diferencian las otras mujeres, y a estos llaman Cusmos, y ejercitaban los oficios de mujeres con robusticidad de hombre; por cual en llegando a la edad suficiente los casaban como

mujeres, y preferíanles los Laches a las verdaderas, de que seguía de que la abominación de la sodomía fuese permitida en esta nación del Reino solamente ... Tal era melindre con que se ponían la manta y los que demostraba en los visajes al tiempo de hablar con otros hombres.

Semejante a esto, Pedro Cieza de León (20) también escribió en su libro La crónica del Perú sobre unos indígenas en el Perú:

10.

...hablándoles yo sobre esta maldad que cometían y agravándoles la fealdad del pecado, me respondieron que ellos no tenían culpa, porque desde el tiempo de su niñez los habían puesto allí su cacique para usar con ellos este maldito y nefando vicio y para ser sacerdotes y guarda de los templos de sus ídolos.

La crianza impuesta de las expresiones y roles de género hacia conceptos entendidos por el cronista como femeninos, que incluso influía en las prácticas sexuales hacia lo homoerótico en niños y jóvenes con genitalidades masculinas, como se leerá en las dos últimas citas (11 y 12), se expone por primera vez en 1992 en dos publicaciones como: "crianza invertida" (21, 22). Sobre lo expuesto como 'crianza invertida' se abordarán varias observaciones.

En primer lugar, queremos especificar que no consideramos que estas personas puedan corresponder, en un sentido estricto, a una identidad transgénero propiamente dicha, ya que si bien se evidencia una costumbre que transgrede el binarismo de género y la heteronormatividad, no contamos con la versión en primera persona, ni podemos especificar que tuvieran libertad de elegir una identidad diferente en su comunidad a lo impuesto. Entendiendo esto, al ser impuesto, consideramos que esta tradición comparte una violencia específica hacia

los infantes, como lo hacen muchas otras prácticas culturales realizadas en los niños de la Colombia prehispánica, así como: deformaciones culturales de las cabezas, estrabismo forzado, desvirgue a temprana edad por la madre u otro adulto, circuncisión masculina, ablación genital femenina, entre otros ritos de paso puberales sumamente dolorosos.

En segundo lugar, observamos en las crónicas que estos individuos con roles no binarios, además de ser considerados y tolerados en esas sociedades y de cumplir papeles de esposas, eran preferidas como cónyuges. Así como eran criados deliberadamente de esta manera para ser "*sacerdotes y guardas de los templos de sus ídolos*", cumpliendo funciones de carácter tan especial como las sagradas (cuidar templos y realizar rituales), esto sugiere que estarían más cercanas a las divinidades, como se veía en con los 'Berdache' en la sección de antecedentes. De esta forma, se concluye que ambas citas muestran un estatus social e importancia especial de los individuos no binarios en las cosmovisiones indígenas, siendo ellos una parte respetada y necesaria en la sociedad.

De esta manera, se evidencia una mayor amplitud en los conceptos de género de las culturas antiguas y sus prácticas, las cuales presentan una diferencia en la aceptación y dignificación de lugares no binarios del espectro del género, en comparación con la sociedad occidental moderna. Son 'Cusmos', son 'camayoas', son 'coronados', son dos-espíritus, son cuando menos, un tercer género con sus propios roles y expresiones en su respectiva sociedad indígena.

Por último, los casos de mujer-hombre no son tan frecuentemente relatados como los de hombre-mujer, y por ello la relevancia de lo expresado por Gandavo Pero Magallanes (5, 23) sobre los individuos observados en la región del Amazonas:

11.

Algunas indias hay también entre ellos que deciden ser castas, quienes no conocen hombre alguno de ninguna naturaleza, ni lo consentirían, aun cuando por eso las mataran. Ellas dejan en todo el ejercicio de mujeres e imitan a los hombres y siguen sus oficios como si no fueran hembras, traen los cabellos cortados de la misma manera que los machos, y van a la guerra con sus arcos y flechas y a la caza perseverando siempre en compañía de hombres, y cada una tiene una mujer que la sirve con quien dice que está casada, y así se comunican y conversan como marido y mujer.

Se relata así de hombres trans (mujer-hombre), los cuales tienen roles, expresión de género y dinámicas sociales concordantes a la aparente identidad adoptada por ellos, según el escrito del español. Similar a los Hwame, del Mohave, descritas en antecedentes. Esto coincidiría con la incidencia menor que incluso hoy reportamos de hombres trans.

Crónica sobre la comunidad afrodescendiente

El padre Alonso de Sandoval (24), preocupado por la vida espiritual de los afrodescendientes recién llegados, los bosales, a Cartagena, sometió a estos a través de los interrogatorios o confesiones con la ayuda de otros afros, los cuales fungían como intérpretes:

12.

Y aún si bien consideramos que lo dize el padre Hernando Guerrero de nuestra compañía parece convendría alguna vez preguntarles el pecado que en su relación e historia, insinua principalmente a la nación qué blasona que para ser maridos tienen no tienen necesidad de mujeres, que lo mismo que según Celio alaban en si los Lidios...

Hallaron los padres en el Reino de Angola, muchos negros a quienes llaman Chivando, y son grandísimos echizeros; los cuales siendo (como son) hombres, andan vestidos como mugeres, y tienen por grande afrenta que los llamen hombres: tienen maridos como las otras mujeres, y en el pecado que ofende las mismas orejas oírlo, son los mismos demonios, la cual abominación parece ser muy antigua en África, pues San Agustín, como refiere Gratiano y san Posidon, predicó contra ella al fin de su vida. y en otras dize, que la perdición de África, avia rompido en tan abominable torpeza, que los hombres se vestían de mujeres, trensavan el cabello y se tocavan de manera que lo parecían... Y aún es considerable, y para reparar mucho en esta parte, lo que varias veces he notado en esta ciudad de Cartagena, y aun en otras partes, que en algunos días de regozijo, que varias naciones de negros tienen, se visten los hombres con trage y ábito de mujeres. También se dexa el arbitrio del prudente Confessor, ver que diligencia se ha con los Caravallies, que me ha contado dellos persona fidedigna, y que ha estado en su tierra muchos años, que los mozos que aún no han tratado con mujeres, son dados a bestialidad.

De nuevo, es clara la narración sobre individuos con genitalidad masculina, en roles y expresiones de género entendidas como femeninas, ampliamente aceptados en sus comunidades. E incluso, se refuerza la idea del estatus cercano a lo sagrado y de un posible tercer género, ejerciendo especialmente como hechiceros o chamanes y con su propio nombre como 'Chivandos', quienes tomaban como insulto que los clasificaran como género masculino, por lo menos en lo denominado como el Reino de Angola.

Puntualmente, en cuanto a la región de Colombia, sí es claro que, en Cartagena, en la comunidad afro era común el

travestismo en festividades, así como que a los individuos masculinos vírgenes se les incitaba a las prácticas sexuales homoeróticas. Sin mucha más evidencia en el relato, podríamos pensar en este como rito de paso o como la imposición cultural del tercer género que tocábamos más arriba al hablar de "crianza invertida".

Discusión

El presente artículo no necesariamente introduce nuevo conocimiento, pero sí pretende lograr una clara invitación a reflexiones interdisciplinarias y no comunes en nuestra cultura y quehacer diario como médicos.

La relectura de las crónicas refuerza varias afirmaciones como que la sexualidad es un constructo social, cambiando sus conceptos y márgenes según el contexto temporal, cultural e histórico, que desde que las comunidades han interactuado, los humanos han tomado sus conceptos base para categorizar al otro y como consecuencia de ello, se han heredado conceptos homogeneizantes y violentos hacia la diversidad sexual, que incluso se tomaba como normal en otras culturas locales; que son importantes los ejercicios de autocuestionamiento bajo los conceptos cambiantes y nuevas evidencias etiológicas y así, el usar estas etiquetas, proporciona pruebas de que las identidades no son una fase o invento moderno, aunque no se puede comprobar que sea gente con la misma experiencia o identidad, sí se ve que los géneros no son dos polos opuestos y otras sociedades han tenido otros puntos en el espectro.

Se destaca también cómo en los relatos de las crónicas no se evidencia, en las descripciones de los españoles, detalles que sugieren la presencia de alteraciones fenotípicas que coincidieran con individuos intersexuales cuando se referían a las personas no binarias de las comunidades. Tampoco dada la aparente aceptación de las personas no binarias en sus comunidades y de estas en sus respectivos roles, no se percibe un malestar tal que se pueda interpretar como disforia de género en estos individuos. Por último, llama la atención la cantidad de crónicas donde se

puede encontrar la transgresión del binarismo de género y prácticas sexuales no heteronormadas, pudiendo hablar de una incidencia mayor de personas no binarias en comunidades antiguas en comparación con la incidencia de la actual reportada, entendiendo la diferencia poblacional de las comunidades antiguas, en comparación de las sociedades modernas actuales. Atribuimos esta diferencia a lo que se consideraba como "natural" en la sexualidad según las culturas prehispánicas e incluso de la imposición de roles y prácticas sexuales por tradición (como la "crianza invertida"), lo cual podría interpretarse como violencia, o bien, puede reforzar la idea de la multifactoriedad para el desarrollo, exploración e incluso una posible imposición del género en los individuos, en contra de las evidencias expuestas en etiología, alejándose en realidad de las teorías únicamente de incidencia neuroendocrina; por lo tanto, se podría considerar que entre más se amplíen los conceptos y la exploración de la sexualidad como identidad, seguiremos reportando incidencias cada vez mayores de la población LGBTQ+ y en especial de personas trans.

Lo que nos lleva al presente, donde gracias a las actualizaciones como los cambios en el CIE-11, vigentes a partir de este año, la comunidad médica tiende a la despatologización de las personas trans y enfoca la diversidad sexual como salud, lo que lleva a preguntarse: ¿está el talento en salud colombiano capacitado para tal? Desafortunadamente, las estadísticas expuestas en la introducción exponen que aún nos falta campo por recorrer en esta materia. Así como un estudio del 2018 en EE. UU. concluía que el entrenamiento en salud transgénero de los residentes de Endocrinología era subóptimo, al reportar que solo el 58,9% de los residentes referían inclusión en sus programas de entrenamiento (25). Además, los "lineamientos para la atención en salud de las personas trans y no binarias en Bogotá D. C.: aproximaciones iniciales" lo expresa como una necesidad (26).

Conclusión

Se considera que podría ser de gran ayuda para el talento en salud en Colombia, el enfoque hacia futuros estudios sobre la sensibilidad,

la actualización y el entrenamiento percibido en estos conceptos y lineamientos que nos lleven a hacer un diagnóstico y acercamiento a estrategias, donde podamos tener una academia y unas prácticas profesionales coherentes con las evidencias etiológicas, los conceptos actualizados y los avances en tratamientos, lo cual puede estar llevado de la mano del conocimiento de una historia local que puede ser emancipadora para nuestros mismos pacientes y sus familiares.

Declaración de fuentes de financiación

Este artículo de revisión no recibió ningún soporte financiero.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- [1] Robles-García R, Ayuso-Mateos JL. CIE-11 y la despatologización de la condición transgénero. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2019;12(2):65-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.002>
- [2] El Tiempo [Internet]. Bogotá: El Tiempo; 2022. Claves del fallo que ordenó incluir el género no binario en cédula de joven. [citado 2022 en. 27]. Disponible en: <https://www.eltiempo.com/justicia/cortes/fallo-ordena-incluir-genero-no-binario-en-cedula-de-una-persona-647471>
- [3] Sotomayor-Tribín H. Homosexualismo prehispánico en Colombia. Reflexiones alrededor de la evidencia etnohistórica y arqueológica. *Bol Mus Oro*. 1993;34-35:177-86.
- [4] Salud trans [Internet]. Saludtrans.com [citado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.saludtrans.com/>
- [5] Gutiérrez-Usillos A. Transexualidad en la América indígena a través de las crónicas históricas: de la falta de comprensión de otras realidades a la transfobia en Trans. *Diversidad de identidades y roles de género*. Madrid: Ministerio de Educación, Cultura y Deporte-Museo de América; 2017.
- [6] Stryker S. *Transgender history: The roots of today's revolution*. 2.a ed. Boston: Seal Press; 2017.
- [7] Restrepo-Zea E. *Ciencias de la vida*. Bogotá: Editorial Rectoría Universidad Nacional de Colombia; 2017.
- [8] El Tiempo [Internet]. El Tiempo; 1992. Clave 1952 primer cambio de sexo [citado 2022 en. 20]. Disponible en: <https://www.eltiempo.com/archivo/documento/MAM-98518>
- [9] Korpaisarn S, Safer JD. Etiology of gender identity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(2):323-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2019.01.002>
- [10] Nguyen HB, Loughhead J, Lipner E, Hantsoo L, Kornfield SL, Epperson CN. What has sex got to do with it? The role of hormones in the transgender brain. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(1):22-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0140-7>
- [11] Balthazart J. Minireview: Hormones and human sexual orientation. *Endocrinology*. 2011;152(8):2937-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2011-0277>
- [12] Swaab D. *Somos nuestro cerebro: como pensamos, sufrimos y amamos*. Barcelona, (España): Plataforma Editorial; 2015.
- [13] Flint C, Förster K, Koser SA, Konrad C, Zwitterlood P, Berger K, et al. Biological sex classification with structural MRI data shows increased misclassification in transgender women. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(10):1758-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-020-0666-3>
- [14] Ramachandran VS, McGeoch PD. Phantom penises in transsexuals: Evidence of an innate gender-specific body image in the brain. *J Conscious Stud* [Internet]. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- 2008;15(1):5–16. Available from: <http://dx.doi.org/>
- [15] Potts M, Short R. Historia de la sexualidad: Desde Adán y Eva. La Villa y Corte de Madrid (España): Cambridge University Press; 2001.
- [16] López-de Gómara F. Historia General de las Indias y vida de Hernán Cortés. Caracas: Biblioteca Ayacucho; 1979.
- [17] Simón P. Noticias Historiales de las Conquistas de Tierra Firme en las Indias Occidentales (1882). Bibliotecas Banco Popular Volumen I – VI.
- [18] Castellanos, J. Elegías de varones ilustres de Indias. Bogotá: Editorial ABC; 1955.
- [19] Piedrahita L. Noticia historial de las conquistas del Nuevo Reino de Granada. Bogotá: Ministerio de Educación Nacional–Instituto Colombiano de Cultura Hispánica; 1973.
- [20] Cieza-de León P. *La Crónica del Perú. Madrid (España)*: Historia 16; 1984. Tratados hipocráticos. Madrid (España): Biblioteca Clásica Gredos; 1986.
- [21] Sotomayor-Tribín H. Dolor, sacrificios humanos, infanticidio y crianza invertida en Colombia prehispánica. Rev Col Psiquiatr. 1992; XXI(4):271–8.
- [22] Sotomayor-Tribín H. Infanticidio, crianza invertida y sacrificios de niños en la Colombia prehispánica. Pediatría. 1992;27(2):70–2.
- [23] Fernandes, Estevão Rafael. Homosexualidades indígenas y descolonialidad: algunas reflexiones a partir de las críticas two-spirit. Tabula Rasa [Internet]. 2014; (20):135–157. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=39631557007>
- [24] Sandoval A. Un tratado sobre la esclavitud. Madrid (España): Alianza Editorial; 1987.
- [25] Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Natt N. Endocrinology fellows' perception of their confidence and skill level in providing transgender healthcare. Endocr Pract. 2018;24(12):1038–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP-2018-0307>
- [26] Lineamiento para atención en salud de personas trans y no binarias: aproximaciones iniciales. Gov.co. [citado 2022 en. 31]. Disponible en: http://www.saludcapital.gov.co/DASEG/At_integr/LINEAMIENTO_ATENCION.pdf

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Consenso sobre disforia de género o incongruencia de género

Ariana Margarita Sierra Osorio ¹, Henry Tovar ^{1,2}, Angélica María Imitola Madero ³,
Silvia Chahin ^{1,4}, Mario Angulo Mosquera ⁵, Jorge Cantini ¹, Diego Armando Riatiga Ibañez ¹,
Karen Lorena Palacios Bayona ⁶, Karina Andrea Bautista Alarcón ⁷,
Juanita Yolanda Atuesta Fajardo ¹

¹Hospital San José (HJS), Bogotá, Colombia

²Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE), Bogotá, Colombia

³Centro Hospitalario Serena del Mar, Cartagena

⁴Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica (ACCEP), Bogotá, Colombia

⁵Fundación Clínica Valle de Lili, Cali, Colombia

⁶Clínica Diagnóstica VID, Medellín, Colombia

⁷Centro Médica La Sabana, Neiva, Colombia

Cómo citar: Sierra-Osorio AM, Tovar H, Imitola-Madero AM, Chahin S, Angulo-Mosquera M, Cantini J, *et al.* Consenso sobre disforia de género o incongruencia de género. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(1):e734.
<https://doi.org/10.53853/encr.9.1.734>

Recibido: 11/Noviembre/2021

Aceptado: 6/Diciembre/2021

Publicado: 31/Marzo/2022

Resumen

Contexto: la disforia de género (DG) o la incongruencia de género (IG) es la insatisfacción de un individuo con su género asignado y su identificación con un género distinto al asociado con su sexo de nacimiento, basado en las características sexuales físicas y dado por su genitalidad al nacer. La "disforia" se refiere también a la angustia y al malestar psicológico experimentado, solo algunas personas con DG/IG experimentan disforia en algún momento de sus vidas. La DG/IG es una condición, la cual no debe ser evaluada como inherentemente patológica o negativa.

Objetivo: generar recomendaciones a partir del consenso de expertos acerca de la terminología, los criterios diagnósticos sobre la DG/IG y el manejo integral de comorbilidades en la incongruencia/disforia de género; delimitar el manejo y las metas terapéuticas de la terapia hormonal de afirmación de género en mayores de 18 años; precisar los criterios para la realización de la cirugía de afirmación de género; concretar el seguimiento médico en mayores de 18 años con DG/IG; generar recomendaciones para el manejo de infantes y adolescentes con incongruencia/disforia de género; establecer los criterios para el uso de

Destacados

- La incongruencia o disforia de género son palabras similares, pero no sinónimas. Sin embargo, sus criterios diagnósticos, tratamientos hormonales afirmativos, cirugías de afirmación de género y el seguimiento médico son los mismos.
- La incongruencia/disforia de género requiere de un equipo multidisciplinario que, a partir de sus diversos puntos de vista, brinde al individuo las mejores opciones terapéuticas actualmente disponibles en el país, a través de un plan de manejo individualizado a la necesidad de cada persona.

 **Correspondencia:** Ariana Margarita Sierra Osorio, Cra. 19 No. 8a-32, Sede Centro, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital de San José (HSJ), Bogotá, Colombia. Correo-e: arianasierraosorio@yahoo.com

Resumen

bloqueadores de la pubertad; definir los criterios y las recomendaciones para el inicio de la terapia hormonal de afirmación de género (THAG) en adolescentes mayores de 16 años, y precisar el algoritmo de manejo para abordaje del recién nacido con genitales atípicos-asignación de sexo certero.

Metodología: se realizó un consenso tipo Delphi modificado, participaron 10 especialistas clínicos (endocrinólogos, endocrinólogos pediatras, cirujanos plásticos estéticos y reconstructivos, urólogos y psiquiatras) y un grupo desarrollador. A partir del análisis de los resultados, se presentaron las recomendaciones.

Resultados: se obtuvieron recomendaciones acerca de terminología, criterios diagnósticos sobre la DG/IG, manejo integral de comorbilidades en la DG/IG, manejo y metas terapéuticas del THAG en mayores de 18 años, criterios para la realización de CAG, seguimiento médico en mayores de 18 años con DG/IG, criterios para el uso de bloqueadores de la pubertad, criterios y recomendaciones para el inicio de la THAG y un algoritmo de manejo para abordaje del recién nacido con genitales atípicos-asignación de sexo certero.

Conclusiones: la DG y la IG son palabras similares, pero no sinónimas, sin embargo, sus criterios diagnósticos, tratamientos hormonales afirmativos, cirugías de confirmación de género y seguimiento médico son los mismos.

Palabras clave: disforia de género, incongruencia de género, transgénero, transexualidad, terapia hormonal de afirmación de género, cirugía de confirmación de género.

- Desde el diagnóstico hasta el manejo farmacológico y quirúrgico, la incongruencia/disforia de género cuenta con los criterios necesarios para brindar al médico tratante la tranquilidad de poder identificar, tratar y seguir de una manera metodológica y científicamente estandarizada al individuo con esta condición.
- El consenso demuestra la pertinencia de usar el algoritmo de manejo, al momento de hacer el abordaje del recién nacido con genitales atípicos-asignación de sexo certero.

Consensus on gender dysphoria or gender incongruence

Abstract

Introduction: Gender incongruence is an individual's dissatisfaction with their assigned gender and their identification with a gender other than that associated with their birth sex, based on physical sex characteristics, and given by their genitalia at birth; "dysphoria" refers to the psychological distress and discomfort experienced; only some people with gender incongruence experience gender dysphoria at some point in their lives. Gender incongruence is a condition, which should not be evaluated as inherently pathological or negative.

Purpose: To generate recommendations from expert consensus on terminology, diagnostic criteria for gender incongruence/gender dysphoria, comprehensive management of comorbidities in gender incongruence/gender dysphoria, defining the management and therapeutic goals of affirmative hormone therapy in those over 18 years old, defining the criteria for performing gender affirmation surgery, defining the medical monitoring in patients over 18 years of age with gender incongruence/dysphoria, providing guidelines for the treatment of infants and adolescents with gender incongruence/gender dysphoria, defining the criteria for the use of puberty blockers, defining the criteria and recommendations for the initiation of cross-sex hormone therapy in adolescents over 16 years of age, and defining the management algorithm for approaching the newborn with atypical genitalia-certain sex assignment.

Methodology: A modified Delphi type consensus was carried out with the participation of 10 clinical specialists (endocrinologists, pediatric endocrinologists, aesthetic and reconstructive plastic surgeons, urologists, and psychiatrists), as well as a development group. Based on the analysis of the results, recommendations were presented.

Results: Recommendations were defined for: terminology, diagnostic criteria on gender incongruence/gender dysphoria, comprehensive management of comorbidities in gender incongruence/gender dysphoria, management and therapeutic goals of hormone affirmative therapy in over 18s, criteria for performing gender affirming surgery, medical monitoring

Highlights

- Gender incongruence or gender dysphoria are similar, but not synonymous words. However, their diagnostic criteria, hormone affirming treatments, gender affirming surgeries and medical follow-up are the same.
- Gender incongruence/gender dysphoria requires a multidisciplinary team that from their diverse points of view provides the individual with the best therapeutic options currently available in the country, through a management plan individualized to the needs of each person.
- From diagnosis to pharmacological and surgical management, gender incongruence/gender dysphoria has the necessary criteria to provide the treating physician with the peace of mind to identify, treat and follow up in a methodological and scientifically standardized way the individual with this condition.
- The consensus demonstrates the relevance of using the management algorithm, when approaching the newborn with atypical genitalia-certain sex assignment.

Abstract

in patients over 18 years old with gender incongruence/dysphoria, criteria for the use of puberty blockers, criteria and recommendations for initiation of cross-sex hormone therapy, and a management algorithm for approaching the newborn with atypical genitalia—certain sex assignment.

Conclusions: Gender incongruence and gender dysphoria are words with similarity, but not synonymous. However, their diagnostic criteria, affirmative hormonal treatments, gender affirming surgeries and medical monitoring are the same.

Keywords: Gender Dysphoria, Disorder Gender Identity, Transgender Persons, Transsexualism, Hormone Replacement Therapy, Sex Reassignment Surgery, Sex Reassignment Procedures.

Introducción

La disforia de género es un término comúnmente utilizado entre los médicos especialistas e investigadores, sin embargo, es menos frecuente para los médicos que tienen poca o ninguna experiencia en esta área. El término “disforia de género” se publicó por primera vez en 1974 en el *Western Journal of Medicine* y fue descrito por el doctor Norman M. Fisk (1) para referirse a las personas que experimentaban una incomodidad suficiente con su sexo biológico como para desear una reasignación de género.

Hoy en día, la incongruencia de género es un término válido para lo que anteriormente se describió como trastorno de identidad de género. La terminología en esta área de la medicina cambia con frecuencia debido a las modificaciones que se presentan en la conceptualización del término, es por ello que la incongruencia de género, como término descriptivo, se refiere a la insatisfacción de un individuo con su género asignado y su identificación con un género distinto al asociado con su sexo de nacimiento, basado en las características sexuales físicas y dado por su genitalidad al nacer; por otro lado, hoy día, la “disforia” se refiere a la angustia y al malestar psicológico experimentado; solo algunas personas con incongruencia de género experimentan disforia de género en algún momento de sus vidas. El término disforia se define más específicamente cuando se utiliza como diagnóstico por el DSM-5 (2).

La prevalencia reportada en los últimos 50 años varía entre los diferentes estudios que se encuentran publicados en la literatura médica; esto debido a distintos factores, entre los que

se encuentran la metodología utilizada, los cambios en la clasificación diagnóstica, el año y el país donde fueron realizados y las fallas en la identificación abierta de algunos individuos, secundario a posibles presiones sociales (3). Una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios de prevalencia publicados en 2015 por Arcelus et al. (4) analizaron 21 estudios publicados entre 1945 y 2014, 85% de ellos europeos, que incluyeron una población total de 95 141 541 personas transgénero y determinó una prevalencia global de 4,6 por cada 100 000 personas, una prevalencia para mujeres trans de 6,8 por cada 100 000 personas y para hombres trans de 2,6 por cada 100 000 personas. Basados en lo reportado por Gómez et al. (5), la incidencia en países europeos se ha estimado entre 0,14 y 0,26 por cada 100 000 habitantes/año, alcanzando cifras de 0,58 en Australia y de 1,58 en Singapur. En un estudio más reciente, del 2017 en España, publicado por Becerra et al. (6), comunican unos datos bastantes mayores. Así, la prevalencia de transexualismo fue de 22,1 en 100 000 habitantes: 31,2 para mujeres trans y 12,9 para hombres trans, lo que hace que la relación mujeres trans/hombres trans sea aproximadamente de 2,2:1. La tasa de incidencia fue de 2,5 por 100 000 habitantes, lo que representa un promedio anual de 130 demandas. En Colombia no se han publicado estudios que calculen la incidencia y la prevalencia de la disforia de género (3).

El objetivo de este documento es presentar una posición conjunta adoptada por un grupo multidisciplinario de expertos especialistas en Endocrinología, Endocrinología Pediátrica, Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, Urología y

Psiquiatría, quienes emitieron opiniones a partir de la experiencia y la evidencia revisada acerca de la DG/IG en pacientes menores de 18 años y un apartado especial en menores de edad, con el fin de brindar recomendaciones en cuanto a terminología, criterios diagnósticos, manejo integral de comorbilidades, manejo y metas terapéuticas de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, criterios para la realización de la cirugía de afirmación de género, seguimiento médico en mayores de 18 años, criterios para el uso de bloqueadores de la pubertad, criterios para el inicio de la terapia hormonal cruzada y abordaje del recién nacido con genitales atípicos-asignación de sexo certero.

Materiales y métodos

La Asociación Colombiana de Endocrinología, Metabolismo y Diabetes desarrolló un consenso con método Delphi modificado (7), definiendo como consenso positivo promedio $\geq 70\%$, consenso negativo promedio $\leq 30\%$ y disenso entre 31 y 69%.

Para esto se estableció un grupo desarrollador y un panel de 10 expertos en las áreas de Endocrinología, Endocrinología Pediátrica, Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, Urología y Psiquiatría, elegidos por muestreo no probabilístico a conveniencia y un grupo desarrollador.

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en tres bases de datos especializadas: Pubmed, Epistemonikos y Portal Regional de la BVS (tabla 1) y se recibieron artículos aportados por el panel de expertos participantes del consenso.

Se aplicaron filtros de búsqueda dependiendo de la base analizada. Para Pubmed se filtró

por publicaciones de los últimos cinco años e idioma (inglés y español); para Epistemonikos se filtró por publicaciones de los últimos cinco años y únicamente revisiones sistemáticas de la literatura y para la BVS se filtró la búsqueda por publicaciones entre 2016 y 2021. Posteriormente, se llevó a cabo el análisis de la evidencia científica mediante la herramienta del Oxford Center for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (8).

Se formularon las preguntas a responder por el grupo de expertos, de forma anónima y en una plataforma *online*, mediante la escala de Likert de 1 a 9 (9). Se realizaron dos sesiones de preguntas donde los expertos expresaron comentarios acerca de sus experiencias y opiniones. Posteriormente, se llevaron a cabo sesiones virtuales donde de forma conjunta y de acuerdo con los resultados de la mediana se planteó la fuerza de recomendación y se definieron las recomendaciones.

Resultados

Los 10 participantes del consenso completaron la totalidad de preguntas realizadas en la primera ronda de encuestas. En cuanto a la segunda ronda de preguntas, participaron 8 de los 10 participantes. Posterior a cada ronda, tuvieron una retroalimentación controlada de los resultados, manteniendo el anonimato de las respuestas; en la primera ronda, se presentaron 138 afirmaciones a analizar, obteniendo consenso en 134 de 138. Se informaron los resultados a los participantes y se requirió una segunda ronda de iteración para profundizar en los temas en que se obtuvo un disenso, donde se incluyeron 22 afirmaciones y donde se obtuvo consenso en 22 de 22 planteamientos.

Se plantearon las recomendaciones de acuerdo con las respuestas obtenidas y se presentaron en una reunión grupal final (tablas 2-15).

Tabla 1. Algoritmos de búsqueda

Algoritmo de búsqueda		PubMed	BVS	Epistemonikos	Cochrane
1	("Gender Dysphoria"[Mesh]) AND (epidemiology). Filters applied: in the last 5 years, English, Spanish.	89			
2	("Gender Dysphoria"[Mesh]) AND (Etiology). Filters applied: in the last 5 years, English, Spanish.	72			
3	("Gender Dysphoria"[Mesh]) AND (psychology). Filters applied: in the last 5 years, English, Spanish, Adult: 19+ years	106			
4	("Gender Dysphoria"[Mesh]) AND (diagnosis). Filters applied: in the last 5 years, English, Spanish, Adult: 19+ years	94			
5	("Gender Dysphoria"[Mesh]) AND (therapy). Filters applied: in the last 5 years, English, Spanish, Adult: 19+ years	102			
6	("Gender Dysphoria"[Mesh]) AND (surgery). Filters applied: in the last 5 years, English, Spanish, Adult: 19+ years	66			
7	(gender dysphoria) OR (disforia de género) AND (db:("LILACS" OR "IBECs" OR "CUMED" OR "INDEXPSI" OR "BINACIS" OR "BIGG" OR "DECS")) AND (year_cluster:[2016 TO 2021]).		53		
8	Gender Dysphoria. Filters applied: in the last 5 years, systematic review.			41	
9	"gender dysphoria" in Title Abstract Keyword – (Word variations have been searched)				1

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Preguntas y resultados primera ronda

Afirmación	Media	DE	Mediana
Terminología			
1. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [incongruencia de género: insatisfacción de un individuo con su género asignado y su identificación con un género distinto al asociado con su sexo de nacimiento basado en las características sexuales físicas e impuesto por su genitalidad al nacer].	8,7	0,67	9
2. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de incongruencia de género, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	8,6	0,52	9
3. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la "disforia" se refiere a la angustia y el malestar psicológico experimentado. El término disforia se define más específicamente cuando se utiliza como diagnóstico (DSM-5)].	8,6	0,70	9
4. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de disforia, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	8,5	0,71	9
5. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [incongruencia de género y disforia son sinónimos].	4,7	3,27	5
6. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [transgénero se refiere al amplio espectro de personas que se identifican con un género distinto al asociado a su sexo de nacimiento y que no han recurrido a intervenciones de afirmación quirúrgica].	7,3	2,91	9
7. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de transgénero, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	7,5	2,64	9
8. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [transexual, es un término originado en la comunidad médica y psicológica para referirse a los individuos que han realizado una transición permanente mediante intervenciones médicas o que deseaban hacerlo].	7,5	2,46	8
9. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de transexual, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	7,6	2,41	8
10. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [cisgénero es un adjetivo para personas con identidad de género alineada con el sexo registrado al nacer].	9	0,00	9

11. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de cisgénero, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	9	0,00	9
12. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [diversidad de género es la denominación general utilizada para describir la amplia gama de identificaciones de género fuera de las categorías de género convencionales (femenino, masculino)].	8,8	0,42	9
13. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de diversidad de género, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	8,8	0,42	9
14. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [no binario es la falta de identificación con la masculinidad o feminidad convencional. Las personas no binarias pueden expresar características de ambos géneros o de ninguno].	8,7	0,48	9
15. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de no binario, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	8,7	0,48	9
16. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [hombre trans es una persona nacida fenotípicamente como mujer (mujer natal), registrada (asignada) como mujer al nacer que se identifica como hombre].	8,2	2,53	9
17. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de hombre trans, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	8,2	2,53	9
18. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [mujer transgénero es una persona nacida fenotípicamente como varón (varón de nacimiento), registrada (asignada) como varón al nacer que se identifica como mujer].	9	0,00	9
19. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de mujer transgénero, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	9	0,00	9
20. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [trastorno de identidad de género es un término que se utilizaba para referirse a la incongruencia de género en las versiones anteriores del DSM. El CIE-10 aun lo utiliza, pero el próximo CIE-11 ha propuesto utilizar el de incongruencia de género].	8,4	1,35	9
21. Lea detenidamente las siguientes afirmaciones y marque una única casilla, según su opinión [la definición de trastorno de identidad de género, anteriormente descrita, es aplicable al contexto colombiano].	8,5	1,27	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Criterios diagnósticos

Afirmación	Media	DE	Mediana
Criterios diagnósticos			
22. Los criterios diagnósticos de la disforia de género/incongruencia de género en mayores de 18 años, expuestos por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría son: 22.1 Una marcada incoherencia entre el género experimentado/ expresado y el género asignado, de al menos seis meses de duración, manifestada por al menos dos de los siguientes aspectos: 22.1.1 Una marcada incongruencia entre género experimentado/ expresado y las características sexuales primarias o secundarias. 22.1.2 Un fuerte deseo de deshacerse de sus características sexuales primarias o secundarias debido a una marcada incongruencia con su género experimentado/expresado. 22.1.3 Un fuerte deseo por las características sexuales primarias o secundarias del otro género. 22.1.4 Un fuerte deseo de ser del otro género (o de algún género alternativo diferente al asignado). 22.1.5 Un fuerte deseo de ser tratado como el otro género (o algún género alternativo diferente al género asignado). 22.1.6 Una fuerte convicción por los sentimientos y las reacciones típicas del otro género (o de algún género alternativo diferente del género asignado). 22.2. La condición está asociada a una angustia clínicamente significativa o a un deterioro del funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes del funcionamiento.	7,9	2,51	9
23. Los criterios previamente descritos para la disforia de género/ incongruencia de género en mayores de 18 años son aplicables al contexto colombiano.	7,7	2,54	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Riesgos médicos

Afirmación	Media	DE	Mediana
Riesgos médicos			
24. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [enfermedad tromboembólica].	9,0	0,00	9

25. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [macroprolactinoma].	9,0	0,00	9
26. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [cáncer de mama].	8,3	2,21	9
27. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [enfermedad arterial coronaria].	9,0	0,00	9
28. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [enfermedad cerebrovascular].	8,9	0,32	9
29. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [colelitiasis].	8,2	2,53	9
30. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [hipertrigliceridemia].	8,9	0,32	9
31. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [eritrocitosis].	9,0	0,00	9
32. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [disfunción hepática grave].	8,9	0,32	9
33. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [enfermedad arterial coronaria].	8,9	0,32	9
34. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [enfermedad cerebrovascular].	8,9	0,32	9
35. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [hipertensión arterial].	8,8	0,63	9

36. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [cáncer de mama].	8,6	0,88	9
37. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero debemos evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal [cáncer de útero].	8,6	0,88	9
38. Las siguientes comorbilidades en hombres y mujeres transgénero pueden potencialmente deteriorarse con el manejo hormonal del género afirmado [depresión].	7,8	2,10	9
39. Las siguientes comorbilidades en hombres y mujeres transgénero pueden potencialmente deteriorarse con el manejo hormonal del género afirmado [ansiedad].	7,8	2,10	9
40. Las siguientes comorbilidades en hombres y mujeres transgénero pueden desarrollarse con el manejo hormonal del género afirmado [depresión].	7,2	2,53	8,5
41. Las siguientes comorbilidades en hombres y mujeres transgénero pueden desarrollarse con el manejo hormonal del género afirmado [ansiedad].	7,2	2,53	8,5

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5. Criterios inicio de terapia hormonal afirmativa

Afirmación	Media	DE	Mediana
Criterios inicio de terapia hormonal afirmativa			
42. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [tener un diagnóstico de disforia de género/incongruencia de género persistente y bien documentado].	8,5	0,71	9
43. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [el anterior criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años es aplicable al contexto colombiano].	8,5	0,71	9
44. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [contar con el consentimiento informado de la persona].	9	0,00	9
45. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [el anterior criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años es aplicable al contexto colombiano].	9	0,00	9

46. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [una persona con comorbilidades en salud mental debe estar razonablemente bien controlado].	8,7	0,67	9
47. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [el anterior criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años es aplicable al contexto colombiano].	8,8	0,63	9
48. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [la persona está dispuesta a recibir apoyo psicoterapéutico y asesoría durante todo el proceso de afirmación].	8,9	0,32	9
49. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [el anterior criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años es aplicable al contexto colombiano].	8,9	0,32	9
50. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [la persona tiene una experiencia en la vida real adoptando su rol de género afirmado durante al menos 12 meses].	8,8	0,63	9
51. El siguiente es un criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años: [el anterior criterio para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años es aplicable al contexto colombiano].	8,8	0,63	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Evaluación previa a la terapia hormonal afirmativa

Afirmación	Media	DE	Mediana
Evaluación previa a la terapia hormonal afirmativa			
52. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben evaluar los antecedentes médicos, familiares y psicosociales. Debe incluirse el consumo de tabaco, el abuso de sustancias, los trastornos de salud mental y los objetivos reproductivos.	9,0	0,00	9
53. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se debe realizar un examen físico que incluya el peso, el índice de masa corporal y la presión arterial.	9,0	0,00	9
54. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [hemograma].	9,0	0,00	9

55. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [ionograma].	8,8	0,63	9
56. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [azoados].	8,8	0,63	9
57. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [glicemia basal].	9,0	0,00	9
58. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [perfil lipídico].	9,0	0,00	9
59. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [función hepática].	9,0	0,00	9
60. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [Hormona foliculoestimulante (FSH)].	8,3	0,48	8
61. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [hormona luteinizante (LH)].	8,3	0,48	8
62. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [testosterona total].	8,3	0,48	8
63. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [estradiol].	8,3	0,48	8
64. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar los siguientes paraclínicos: [prolactina].	8,3	0,48	8
65. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se deben realizar pruebas de pesquisa para infecciones de transmisión sexual.	8,7	0,67	9
66. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, si el paciente presenta factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, se debe realizar lo siguiente: [electrocardiograma].	8,4	0,70	8,5
67. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, si el paciente presenta factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, se debe realizar lo siguiente: [ecocardiograma].	7,7	1,25	8
68. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, si el paciente presenta factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, se debe realizar lo siguiente: [prueba de esfuerzo].	7,3	1,57	7,5
69. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, si el paciente presenta factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, se debe realizar lo siguiente: [valoración por Cardiología].	7,6	1,35	8

70. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años, se debe medir la densidad mineral ósea en pacientes con riesgo de fracturas osteoporóticas, es decir, quienes presenten antecedentes personales o familiares de fracturas osteoporóticas, uso crónico de glucocorticoides, hipogonadismo crónico, deficiencia de vitamina D o alteración del metabolismo del calcio.	8,8	0,63	9
71. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años y según la edad y los factores de riesgo del paciente, así como las recomendaciones de las guías de práctica clínica para tamizaje, se debe realizar la tamización para lo siguiente: [cáncer de mama].	9,0	0,00	9
72. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años y según la edad y los factores de riesgo del paciente, así como las recomendaciones de las guías de práctica clínica para tamizaje, se debe realizar la tamización para lo siguiente: [cáncer de cuello de útero].	9,0	0,00	9
73. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años y según la edad y los factores de riesgo del paciente, así como las recomendaciones de las guías de práctica clínica para tamizaje, se debe realizar la tamización para lo siguiente: [cáncer de próstata].	9,0	0,00	9
74. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años en quienes se identifiquen factores de riesgo para trombofilia, riesgos genéticos o antecedentes personales, se debe remitir solicitar lo siguiente: [proteína C].	7,9	1,37	8
75. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años en quienes se identifiquen factores de riesgo para trombofilia, riesgos genéticos o antecedentes personales, se debe remitir solicitar lo siguiente: [proteína S].	71,8	1,30	8
76. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años en quienes se identifiquen factores de riesgo para trombofilia, riesgos genéticos o antecedentes personales, se debe remitir solicitar lo siguiente: [antitrombina III].	7,6	1,78	8
77. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años en quienes se identifiquen factores de riesgo para trombofilia, riesgos genéticos o antecedentes personales, se debe remitir solicitar lo siguiente: [factor V].	8,0	1,25	8
78. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años en quienes se identifiquen factores de riesgo para trombofilia, riesgos genéticos o antecedentes personales, se debe remitir solicitar lo siguiente: [protrombina G].	7,6	1,78	8
79. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años en quienes se identifiquen factores de riesgo para trombofilia, riesgos genéticos o antecedentes personales, se debe remitir solicitar lo siguiente: [mutaciones de la metilentetrahidrofolato reductasa].	7,3	1,83	8

80. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años en quienes se identifiquen factores de riesgo para trombofilia, riesgos genéticos o antecedentes personales, se debe remitir solicitar lo siguiente: [valoración por hematología].	8,1	1,20	8
---	-----	------	---

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7. Regímenes hormonales

Afirmación	Media	DE	Mediana
Regímenes hormonales			
81. El valerato de estradiol de 2,0–6,0 mg/d es la terapia hormonal de afirmación de género en mujeres transgénero mediante estrógenos orales.	8,8	0,63	9
82. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género con estrógenos orales en mujeres transgénero está disponible en Colombia.	8,8	0,63	9
83. La terapia hormonal de afirmación de género en mujeres transgénero mediante estrógenos transdérmicos se da a través del parche transdérmico de estradiol 0,025–0,2 mg/día y se coloca un nuevo parche cada tres a cinco días.	9	0,00	9
84. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género con estrógenos transdérmicos en mujeres transgénero está disponible en Colombia.	9	0,00	9
85. La terapia hormonal de afirmación de género en mujeres transgénero mediante estrógenos vía parenteral se da mediante el valerato o cipionato de estradiol 5–30 mg intramuscular cada dos semanas o 2–10 mg intramuscular cada semana.	9	0,00	9
86. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género con estrógenos vía parenteral en mujeres transgénero está disponible en Colombia.	5,8	3,79	8
87. La terapia hormonal de afirmación de género en mujeres transgénero mediante antiandrógenos se da mediante los siguientes: espironolactona a 100–300 mg/día o acetato de ciproterona a 25–50 mg/día.	9	0,00	9
88. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género en mujeres transgénero con antiandrógenos está disponible en Colombia.	8,6	0,84	9

89. La posología para la terapia hormonal de afirmación de género en mujeres transgénero mediante agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina es de 3,75 mg secuencialmente subcutáneo mensual o 11,25 mg secuencialmente subcutáneo trimestral.	8,8	0,63	9
90. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género en mujeres transgénero con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina está disponible en Colombia.	7,8	2,70	9
91. En la terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero mediante testosterona por vía parenteral, una opción terapéutica es el enantato o el cipionato de testosterona 100–200 mg secuencialmente intramuscular cada dos semanas o secuencialmente subcutáneo 50% por semana.	8,90	0,32	9
92. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero con testosterona por vía parenteral está disponible en Colombia.	8,90	0,32	9
93. En la terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero mediante testosterona por vía parenteral, una opción terapéutica es el undecanoato de testosterona con una dosis inicial de 1000 mg, seguida de una aplicación a las seis semanas y luego a intervalos de doce semanas.	8,90	0,32	9
94. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero con undecanoato está disponible en Colombia.	8,80	0,63	9
95. En la terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero mediante testosterona por vía transdérmica, una opción terapéutica es el parche transdérmico de testosterona de 2,5–7,5 mg/día.	8,60	1,26	9
96. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero con parche transdérmico de testosterona está disponible en Colombia.	5,40	3,98	7
97. En la terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero mediante testosterona por vía transdérmica, una opción terapéutica es el gel al 1,6% a 50–100 mg/día.	8,30	2,21	9
98. El anterior esquema de terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero con testosterona por vía transdérmica en gel está disponible en Colombia.	7,50	2,72	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8. Metas terapéuticas de la terapia hormonal afirmativa

Afirmación	Media	DE	Mediana
Metas terapéuticas de la terapia hormonal afirmativa			
99. La meta terapéutica de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero en manejo con inyecciones de enantato/cipionato de testosterona total sérica es de 400–700 ng/dL.	8,2	2,20	9
100. En hombres transgénero, en manejo con inyecciones de enantato/cipionato de testosterona, el nivel de testosterona total sérica debe medirse a mitad de tratamiento, es decir, en el intervalo entre inyecciones.	7,6	2,99	9
101. En hombres transgénero, en manejo con inyecciones de undecanoato de testosterona, el nivel de testosterona total sérica debe medirse justo antes de la siguiente inyección.	8,9	0,32	9
102. La meta terapéutica de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero en manejo con undecanoato de testosterona total sérica es de 400 ng/dL.	8	2,49	9
103. En hombres transgénero, en manejo con undecanoato de testosterona, la testosterona total sérica debe medirse justo antes de la siguiente inyección. Si el nivel es menor a 400 ng/dL se debe ajustar el intervalo de dosificación.	8,9	0,32	9
104. La meta terapéutica de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero para niveles de testosterona total sérica debe ser < 50 ng/dL.	8,9	0,32	9
105. La meta terapéutica de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero para niveles de estradiol sérico debe ser < 50 pg/mL y no debe exceder el rango fisiológico máximo (100–200 pg/mL).	8,8	0,42	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Criterios para la realización de cirugía de afirmación de género

Afirmación	Media	DE	Mediana
Criterios para la realización de cirugía de afirmación de género			
106. Es criterio para la realización de cirugía de afirmación de género que el grupo multidisciplinario constituido por Psiquiatría, Cirugía Plástica, Otorrinolaringología, Endocrinología, Urología, Ginecología y Dermatología esté de acuerdo en que la cirugía es médicamente necesaria y beneficiaría la salud o el bienestar general del paciente.	8,80	0,63	9

107. Es criterio para la realización de cirugía de afirmación de género que se tenga el diagnóstico de disforia de género persistente y bien documentado.	9,00	0,00	9
108. Es criterio para la realización de cirugía de afirmación de género el haber completado al menos un año de tratamiento hormonal consistente y compatible, a menos que no se desee o esté médicamente contraindicado.	7,90	1,79	9
109. Es criterio para la realización de cirugía de afirmación de género que la persona sea mayor de 18 años.	5,00	0,00	5
110. Es criterio para la realización de cirugía de afirmación de género que la persona haya tenido un cambio de rol social satisfactorio.	8,90	0,32	9
111. Es criterio para la realización de cirugía de afirmación de género que la persona esté conforme con los efectos hormonales (feminización o masculinización).	8,90	0,32	9
112. Es criterio para la realización de cirugía de afirmación de género que la persona desee cambios quirúrgicos definitivos.	8,90	0,32	9
113. Es criterio para la realización de cirugía de afirmación de género que la persona tenga un conocimiento demostrable de todos los aspectos prácticos de la cirugía (por ejemplo, el coste, la duración de las hospitalizaciones, las posibles complicaciones, la rehabilitación posquirúrgica y el seguimiento a largo plazo).	9,00	0,00	9
114. El tipo de cirugía se divide en dos categorías: las que afectan directamente la fertilidad (antes llamadas cirugías de reasignación de sexo) y las que no lo hacen.	9,00	0,00	9
115. La realización de cirugías debe ser secuencial. En primera instancia se deben realizar las que no afectan directamente la fertilidad y posteriormente se pueden realizar las que sí lo hacen.	8,70	0,95	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 10. Seguimiento médico en los pacientes con disforia de género/incongruencia de género

Afirmación	Media	DE	Mediana
Seguimiento médico en los pacientes con disforia de género/incongruencia de género			
116. El seguimiento médico en hombres y mujeres transgénero con disforia de género/incongruencia de género se debe realizar cada tres meses durante el primer año y luego una o dos veces al año.	8,9	0,32	9

117. En el seguimiento médico en hombres y mujeres transgénero con disforia de género/incongruencia de género, se debe realizar un tamizaje rutinario de cáncer, como en las personas cisgénero.	9	0,00	9
118. En el seguimiento médico en hombres transgénero, se debe medir la testosterona sérica cada tres meses hasta que los niveles estén en el rango fisiológico masculino.	8,7	0,67	9
119. En el seguimiento médico en hombres transgénero, se debe medir hematocritos y hemoglobina al inicio y cada tres meses durante el primer año y luego una o dos veces al año.	9	0,00	9
120. En el seguimiento médico en hombres transgénero, se debe controlar el peso y la presión arterial. Además, se debe realizar un examen físico completo en cada visita médica, debe evaluarse el perfil metabólico (lípidos, glucosa, hemoglobina glicosilada) una o dos veces al año o según el caso y deben revisarse los factores de riesgo individuales.	9	0,00	9
121. En el seguimiento médico en hombres transgénero, se debe realizar un tamizaje de osteoporosis en aquellas personas que abandonen el tratamiento con testosterona, que no cumplan con la terapia hormonal o que desarrollen riesgos de pérdida ósea (uso de glucocorticoides, hipogonadismo, alteración del metabolismo del calcio o deficiencia de vitamina D).	9	0,00	9
122. En el seguimiento médico en hombres transgénero, se deben realizar exámenes mamarios anuales subareolares y periareolares si se realiza la mastectomía. Si no se realiza mastectomía, deben realizarse mamografías o ecografías (según la edad del paciente) como recomienda la guía de práctica clínica para la detección temprana, el tratamiento integral, el seguimiento y la rehabilitación del cáncer de mama del Ministerio de Salud de Colombia.	9	0,00	9
123. En el seguimiento médico en hombres transgénero, se deben realizar exámenes de pesquisa para cáncer de cuello uterino como recomienda la guía de práctica clínica para la detección temprana, el tratamiento integral, el seguimiento y la rehabilitación del cáncer de cuello uterino del Ministerio de Salud de Colombia.	8,9	0,32	9
124. En el seguimiento médico en mujeres transgénero, se deben medir testosterona y estradiol en suero cada tres meses.	8,5	1,08	9
125. En el seguimiento médico en mujeres transgénero, estas deben ser monitoreadas cada tres meses en el primer año y después cada año.	8,5	1,27	9
126. En el seguimiento médico en mujeres transgénero, se deben realizar exámenes de pesquisa para cáncer de próstata como recomienda la guía de práctica clínica para la detección temprana, el tratamiento integral, el seguimiento y la rehabilitación del cáncer de próstata del Ministerio de Salud de Colombia.	9	0,00	9

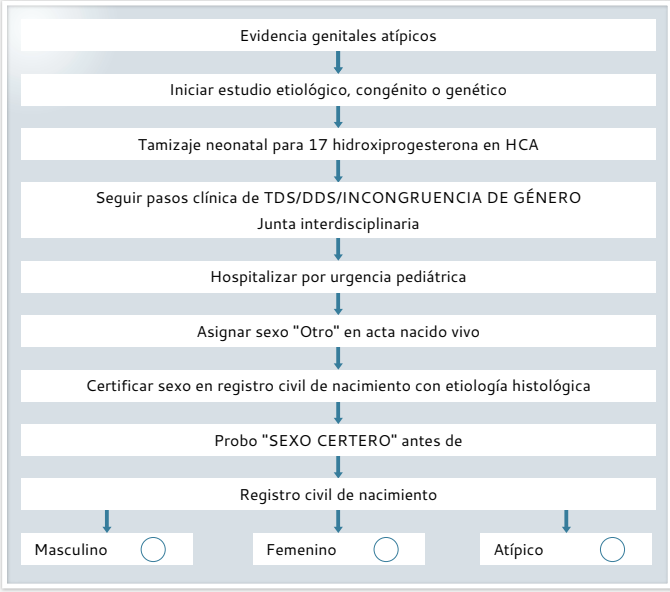
Fuente: elaboración propia.

Tabla 11. Criterios para el uso de bloqueadores de la pubertad

Afirmación	Media	DE	Mediana
Criterios para el uso de bloqueadores de la pubertad			
127. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que el adolescente demostrase un patrón duradero e intenso de disforia de género.	8,8	0,63	9
128. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que la disforia de género haya empeorado con el inicio de la pubertad.	8,6	1,26	9
129. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que en el adolescente se hubiese abordado cualquier problema psicológico, médico o social coexistente que pueda interferir con el tratamiento y su adherencia.	7,5	3,17	9
130. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad el poder demostrar que el adolescente tiene la suficiente capacidad mental para dar su consentimiento informado para este tratamiento reversible.	8,9	0,32	9
131. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que al adolescente se le informe acerca de los posibles eventos y efectos secundarios del tratamiento, incluida la posible alteración de fertilidad si el individuo continúa posteriormente con el tratamiento de hormonas sexuales, y de las distintas opciones para preservar dicha fertilidad.	9	0,00	9
132. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad contar con el consentimiento informado del adolescente y el de sus padres u otros cuidadores/tutores.	9	0,00	9
133. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad contar con el consentimiento informado de padres u otros cuidadores/tutores para que participen en el apoyo al adolescente durante todo el proceso de tratamiento.	9	0,00	9
134. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que el médico tratante haya confirmado que la pubertad ha comenzado en el adolescente, estadio de Tanner G2/B2.	9	0,00	9
135. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad el haber confirmado que no existen contraindicaciones médicas para el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).	9	0,00	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 12. Criterios para determinar el sexo certero del recién nacido vivo

Afirmación	Media	DE	Mediana
Criterios para determinar el sexo certero del recién nacido vivo			
136. El algoritmo de manejo para abordaje del recién nacido con genitales atípicos–asignación de sexo certero es el siguiente:  <pre> graph TD A[Evidencia genitales atípicos] --> B[Iniciar estudio etiológico, congénito o genético] B --> C[Tamizaje neonatal para 17 hidroxiprogesterona en HCA] C --> D[Seguir pasos clínica de TDS/DDS/INCONGRUENCIA DE GÉNERO Junta interdisciplinaria] D --> E[Hospitalizar por urgencia pediátrica] E --> F[Asignar sexo "Otro" en acta nacido vivo] F --> G[Certificar sexo en registro civil de nacimiento con etiología histológica] G --> H[Probo "SEXO CERTERO" antes de Registro civil de nacimiento] H --> I[Masculino] H --> J[Femenino] H --> K[Atípico] </pre>	9,0	0,00	9
137. El anterior algoritmo para abordaje del recién nacido con genitales atípicos–asignación de sexo certero es aplicable al contexto colombiano.	8,9	0,32	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 13. Preguntas y resultados de la segunda ronda

Afirmación	Media	DE	Mediana
Criterios para el uso de bloqueadores de la pubertad			
1. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que el adolescente demostrase un patrón duradero e intenso de disforia de género.	9	0	9
2. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que la disforia de género haya empeorado con el inicio de la pubertad.	9	0	9

3. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que con el adolescente se hubiese abordado cualquier problema psicológico, médico o social coexistente que pueda interferir con el tratamiento y su adherencia.	9	0	9
4. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad el poder demostrar que el adolescente tiene la suficiente capacidad mental para dar su consentimiento informado para este tratamiento reversible.	9	0	9
5. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que al adolescente se le informe acerca de los posibles eventos y efectos secundarios del tratamiento, incluida la posible alteración de la fertilidad si el individuo continúa posteriormente con el tratamiento de hormonas sexuales, y de las distintas opciones para preservar dicha fertilidad.	9	0	9
6. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad contar con el consentimiento informado del adolescente y el de sus padres u otros cuidadores/tutores.	9	0	9
7. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad contar con el consentimiento informado de padres u otros cuidadores/tutores para que participen en el apoyo al adolescente durante todo el proceso de tratamiento.	9	0	9
8. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad que el médico tratante haya confirmado que la pubertad ha comenzado en el adolescente, estadio de Tanner G2/B2.	9	0	9
9. Es un criterio para el uso de bloqueadores de la pubertad el haber confirmado que no existen contraindicaciones médicas para el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).	9	0	9
10. Los criterios para uso de bloqueadores de la pubertad son los mismos para la incongruencia de género y para la disforia de género.	8,87	0,35	9

Fuente: elaboración propia.

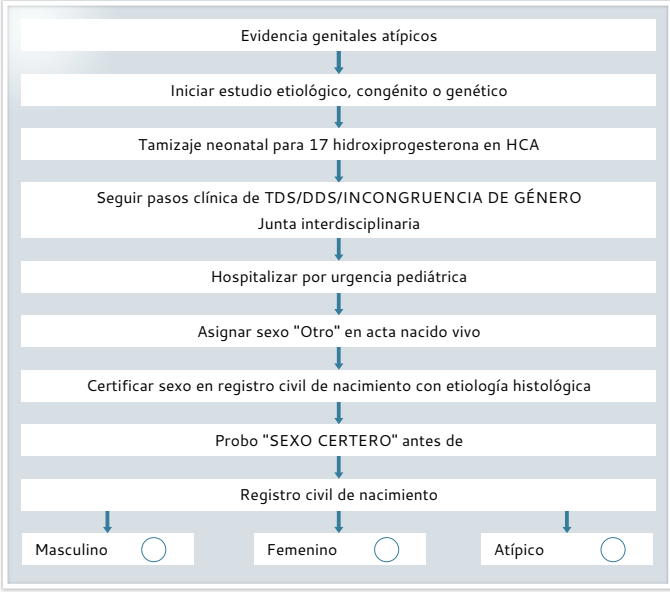
Tabla 14. Criterios para la terapia hormonal cruzada

Afirmación	Media	DE	Mediana
Criterios para la terapia hormonal cruzada			
11. Es criterio para dar inicio al tratamiento de terapia hormonal cruzada que la persona sea mayor de 16 años.	7,87	1,35	8,5
12. No se recomienda tener en cuenta únicamente el Tanner del paciente para dar inicio al tratamiento de terapia hormonal cruzada.	8,87	0,35	9

13. Es criterio para dar inicio al tratamiento de terapia hormonal cruzada una certificación por parte de un profesional de la salud mental en: persistencia de disforia de género/incongruencia de género.	9	0	9
14. Es criterio para dar inicio al tratamiento de terapia hormonal cruzada una certificación por parte de un profesional de la salud mental en: [se han abordado los problemas psicológicos, médicos o sociales coexistentes que podrían interferir con el tratamiento, de modo que la situación y el funcionamiento del adolescente son lo suficientemente estables como para iniciar un tratamiento hormonal (se descartan otras condiciones de tipo psicológicas, médicas y dificultades sociales coexistentes que puedan interferir en el tratamiento)].	9	0	9
15. Es criterio para dar inicio al tratamiento de terapia hormonal cruzada que el paciente dé su consentimiento informado. El adolescente debe tener la capacidad mental suficiente (mayor de 16 años) para dar el consentimiento informado, teniendo en cuenta las consecuencias reversibles e irreversibles del tratamiento.	9	0	9
16. Cuando el adolescente no ha alcanzado la edad de consentimiento legal (mayor de 16 años), los padres u otros cuidadores o tutores deben dar el consentimiento para el tratamiento y están involucrados/as apoyando al paciente durante todo el proceso de tratamiento.	8,75	0,70	9
17. Para dar inicio al tratamiento de terapia hormonal cruzada, el paciente debe ser informado, entender y aceptar los posibles efectos reversibles e irreversibles del tratamiento, así como posibles efectos secundarios del mismo, incluida la posible pérdida de fertilidad y de sus opciones para preservar la fertilidad.	9	0	9
18. Es criterio para dar inicio al tratamiento de terapia hormonal cruzada que el endocrinólogo pediatra confirme la indicación de tratamiento con hormonas sexuales (tratamiento hormonal cruzado) y ha confirmado que no existen contraindicaciones para el tratamiento.	9	0	9
19. Se recomienda que el tratamiento hormonal cruzado sea prescrito por un profesional de la salud de Endocrinología Pediátrica con experiencia en la inducción puberal.	9	0	9
20. Tanto para el uso de bloqueadores de la pubertad como para la terapia hormonal cruzada se recomienda un seguimiento continuo clínico y paraclínico por un profesional de la salud de Endocrinología Pediátrica y un equipo interdisciplinario con experiencia en la inducción puberal.	9	0	9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 15. Criterios para determinar el sexo certero del recién nacido vivo

Afirmación	Media	DE	Mediana
Criterios para determinar el sexo certero del recién nacido vivo			
21. El algoritmo de manejo para abordaje del recién nacido con genitales atípicos–asignación de sexo certero es el siguiente: 	9	0	9
22. El anterior algoritmo para abordaje del recién nacido con genitales atípicos–asignación de sexo certero es aplicable al contexto colombiano.	9	0	9

Fuente: elaboración propia.

Recomendaciones

Terminología

1. Disforia de género. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versiones IV y IV-TR, (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, versions IV and IV-TR*) denominaba a la transexualidad como “trastorno de identidad de género”. Al objeto de despatologizar ese término como diagnóstico, el DSM-5 (2013) lo cambió por el de “disforia de género” y que se manifiesta de diferentes formas en cualquier grupo

de edad. Para su diagnóstico, el DSM-5 requiere la presencia de los siguientes factores:

- Incongruencia o discordancia marcada entre el sexo asignado al nacer y la identidad de género que siente la persona (identificación con el sexo opuesto) que ha estado presente durante al menos seis meses.
- Un fuerte deseo de no tener o rechazar sus rasgos sexuales primarios o secundarios (o en el caso de los adolescentes, prevenir su desarrollo).

- Malestar clínicamente significativo o deterioro funcional que resulta de esta incongruencia.

Al ser considerada aún una patología mental (según el DSM-5), requiere valoración y diagnóstico por profesionales de la salud mental (psiquiatras o psicólogos clínicos); pero, además, la disforia de género se refiere a la angustia y al malestar psicológico experimentado por las personas con incongruencia de género.

2. Incongruencia de género, discordancia de género, disconformidad de género o género no conforme se utilizan habitualmente como sinónimos en la literatura científica y en la sociedad.

La versión 10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) fue aprobada en 1990 (año en que la homosexualidad dejó de estar considerada como una enfermedad), constituyendo el periodo más largo de la historia para llevar a cabo una revisión de la clasificación.

El CIE-10 en su capítulo V sobre "Trastornos mentales y del comportamiento" incluía al "transexualismo" (F64.0) como el deseo de vivir y ser aceptado como un miembro del sexo opuesto que suele acompañarse por sentimientos de malestar o desacuerdo con el sexo anatómico propio y de deseos de someterse a tratamiento quirúrgico u hormonal para hacer que el propio cuerpo concuerde lo más posible con el sexo preferido. De esta definición surgió el término "transexualidad" (y "transexual"), que aluden al contexto del sexo biológico que se tiene al nacer, es decir, el sexo biológico se define por la genitalidad con la que se nace. Estas personas, según la CIE-10, tienen la convicción y se identifican con el género opuesto a su sexo biológico y, por tanto, las personas transexuales tienen el sentimiento de haber nacido con el sexo físico equivocado.

La CIE-11 se presentó en la Asamblea Mundial de la Salud de mayo del 2019 para ser adoptada por los Estados miembros y que entrará en vigor el 1 de enero del 2022. Según la Organización Mundial de la Salud, esto es un avance que permitirá a los países planificar cómo usar la nueva versión y capacitar a los profesionales de la salud de todo el país.

La modificación que ha efectuado la OMS es un logro para el colectivo LGBTIQ+, que pide seguir avanzando en la despatologización total de las personas transgénero. Esto implicaría que no fuera denominada y definida como una incongruencia, sino como una expresión de la diversidad humana.

3. La incongruencia de género (IG) es la insatisfacción de un individuo con su género asignado y su identificación con un género distinto al asociado con su sexo de nacimiento, basado en las características sexuales físicas y dado por su genitalidad al nacer. La IG es una condición, la cual no debe ser evaluada como inherentemente patológica o negativa.

4. El sexo se refiere a la calificación de un individuo como "masculino o femenino", con base en su anatomía (órganos reproductores, hormonas o su biología), complementándose con el cariotipo, 46 XY cromosomas masculinos o 46 XX cromosomas femeninos. Si llegaran a existir anomalías cromosómicas, estas pueden asociarse a anomalías anatómicas o alteraciones en la biología hormonal.

5. El género se refiere a los tradicionales o estereotípicos roles, comportamientos, actividades y características que una sociedad considera adecuadas para las mujeres y los hombres.

6. La expresión de género es la manera en que una persona actúa, se viste, habla y se comporta, esta puede ser femenina, masculina, una combinación de las dos o ninguna. La expresión de género no tiene que coincidir con el sexo asignado al nacer o con la identidad de género.

7. El rol de género es el conjunto de normas de la sociedad que dicta qué tipos de conductas generalmente se consideran aceptables, apropiadas o deseables para una persona, basadas en su sexo real o percibido.

8. La transición se refiere al proceso de llegar a reconocer, aceptar y expresar su identidad de género; con frecuencia, esto se refiere al periodo en el cual una persona hace cambios sociales, legales o médicos, tales como cambiarse la vestimenta, el nombre y la designación del sexo y acceder a intervenciones médicas.

9. Transgénero hace referencia al amplio espectro de personas que se identifican con

un género distinto al asociado a su sexo de nacimiento.

10. Un hombre transgénero es una persona nacida fenotípicamente como mujer (mujer natal), registrada (asignada) como mujer al nacer, que se identifica como hombre.

11. Una mujer transgénero es una persona nacida fenotípicamente como varón (varón de nacimiento), registrada (asignada) como varón al nacer, que se identifica como mujer.

12. Transexual es un término originado en la comunidad médica y psicológica para referirse a los individuos que han realizado una transición permanente mediante intervenciones médicas y quirúrgicas.

13. Cisgénero es un adjetivo para personas con identidad de género alineada con el sexo registrado al nacer.

14. Diversidad de género es la denominación general utilizada para describir la amplia gama de identificaciones de género fuera de las categorías de género convencionales (femenino, masculino).

15. No binario se refiere a la falta de identificación con la masculinidad o feminidad convencional. Las personas no binarias pueden expresar características de ambos géneros o de ninguno.

Criterios diagnósticos de la incongruencia/disforia de género en mayores de 18 años

1. Una marcada incoherencia entre el género experimentado/expresado y el género asignado, de al menos seis meses de duración, manifestada por al menos dos de los siguientes aspectos:
 - 1.1. Una marcada incongruencia entre el género experimentado/expresado y las características sexuales primarias o secundarias.
 - 1.2. Un fuerte deseo de deshacerse de sus características sexuales primarias o secundarias debido a una marcada incongruencia con su género experimentado/expresado.
 - 1.3. Un fuerte deseo por las características sexuales primarias o secundarias del otro género.

- 1.4. Un fuerte deseo de ser del otro género (o de algún género alternativo diferente al asignado).
- 1.5. Un fuerte deseo de ser tratado como un individuo del otro género (o algún género alternativo diferente al género asignado).
- 1.6. Una fuerte convicción por los sentimientos y las reacciones típicas del otro género (o de algún género alternativo diferente del género que se le ha asignado).
2. La condición está asociada a una angustia clínicamente significativa o a un deterioro del funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes del funcionamiento.

Comorbilidades en mayores de 18 años

1. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mujeres transgénero, se deben evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal:
 - 1.1. Enfermedad tromboembólica
 - 1.2. Macroprolactinoma
 - 1.3. Cáncer de mama
 - 1.4. Enfermedad arterial coronaria
 - 1.5. Enfermedad cerebrovascular
 - 1.6. Colelitiasis
 - 1.7. Hipertrigliceridemia
2. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en hombres transgénero se deben evaluar y abordar las siguientes condiciones médicas que potencialmente pueden desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal:
 - 2.1. Eritrocitosis
 - 2.2. Disfunción hepática grave
 - 2.3. Enfermedad arterial coronaria
 - 2.4. Cáncer de mama y útero
 - 2.5. Hipertensión arterial
 - 2.6. Enfermedad cerebrovascular
 - 2.7. Hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico
3. La depresión y la ansiedad, tanto en hombres como en mujeres transgénero pueden,

potencialmente, desarrollarse o exacerbarse con el manejo hormonal.

Terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años

1. Criterios para el inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años:

- 1.1. Tener un diagnóstico de incongruencia/ disforia de género persistente y bien documentado.
- 1.2. Contar con el consentimiento informado de la persona.
- 1.3. Una persona con comorbilidades en salud mental debe estar razonablemente bien controlada.
- 1.4. La persona debe estar dispuesta a recibir apoyo psicoterapéutico y asesoría durante todo el proceso de afirmación.
- 1.5. La persona debe tener una experiencia en la vida real adoptando su rol de género afirmado durante al menos 12 meses.

2. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años se debe considerar:

- 2.1. Evaluar los antecedentes médicos, familiares y psicosociales donde deben incluirse:
 - 2.1.1. Consumo de tabaco
 - 2.1.2. Abuso de sustancias
 - 2.1.3. Trastornos de salud mental
 - 2.1.4. Objetivos reproductivos
- 2.2. Realizar un examen físico que incluya:
 - 2.2.1. Peso
 - 2.2.2. Índice de masa corporal
 - 2.2.3. Presión arterial
- 2.3. Realizar los siguientes exámenes paraclínicos:
 - 2.3.1. Hemograma
 - 2.3.2. Ionograma
 - 2.3.3. Azoados
 - 2.3.4. Glicemia basal

2.3.5. Perfil lipídico

2.3.6. Función hepática

2.3.7. Hormona foliculoestimulante (FSH)

2.3.8. Hormona luteinizante (LH)

2.3.9. Testosterona total

2.3.10. Estradiol

2.3.11. Prolactina

2.3.12. Pesquisa para infecciones de transmisión sexual

3. Si el paciente presenta factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares se debe realizar:

3.1. Electrocardiograma

3.2. Ecocardiograma

3.3. Prueba de esfuerzo

3.4. Valoración por Cardiología

4. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años se debe medir la densidad mineral ósea en pacientes con riesgo de fracturas osteoporóticas, es decir, quienes presenten antecedentes personales o familiares de fracturas osteoporóticas, uso crónico de glucocorticoides, hipogonadismo crónico, deficiencia de vitamina D o alteración del metabolismo del calcio.

5. Antes del inicio de la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años y según la edad y los factores de riesgo del paciente, así como las recomendaciones de las guías de práctica clínica para tamizaje en Colombia, se debe realizar la tamización para:

5.1. Cáncer de mama

5.2. Cáncer de cuello de útero

5.3. Cáncer de próstata

6. Si el paciente presenta factores de riesgo para trombofilia, riesgos genéticos o antecedentes personales, se debe solicitar:

6.1. Proteína C

6.2. Proteína S

6.3. Antitrombina III

6.4. Factor V

6.5. Protrombina G

6.6. Mutaciones de la metilentetrahidrofolato reductasa

- 6.7. Valoración por hematología
7. Terapia hormonal de afirmación de género en mujeres transgénero:
- 7.1. Estrógenos orales: valerato de estradiol de 2,0 a 6,0 mg/día.
 - 7.2. Estrógenos transdérmicos: parche transdérmico de estradiol de 0,025 a 0,2 mg/día, se coloca un nuevo parche cada tres a cinco días.
 - 7.3. Estrógenos vía parenteral: valerato o cipionato de estradiol de 5 a 30 mg intramuscular cada dos semanas o de 2 a 10 mg intramuscular cada semana.
 - 7.4. Antiandrógenos: espironolactona de 100 a 300 mg/día o acetato de ciproterona de 25 a 50 mg/día.
 - 7.5. Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina: 3,75 mg secuencialmente subcutáneo mensual u 11,25 mg secuencialmente subcutáneo trimestral.
 - 7.6. La totalidad de los esquemas terapéuticos descritos anteriormente están disponibles en Colombia.
8. Terapia hormonal de afirmación de género en hombres transgénero:
- 8.1. Testosterona por vía parenteral: enantato o cipionato de testosterona de 100 a 200 mg secuencialmente intramuscular cada dos semanas o secuencialmente subcutáneo, 50% por semana.
 - 8.2. Testosterona por vía parenteral: undecanoato de testosterona con una dosis inicial de 1000 mg, seguida de una aplicación a las seis semanas y luego a intervalos de doce semanas.
 - 8.3. Testosterona por vía transdérmica: parche transdérmico de testosterona de 2,5 a 7,5 mg/día.
 - 8.4. Testosterona por vía transdérmica: gel al 1,6 % de 50 a 100 mg/día.
 - 8.5. Los esquemas terapéuticos descritos anteriormente se encuentran disponibles en Colombia, a excepción del parche transdérmico de

testosterona de 2,5 a 7,5 mg/día. Se obtuvo un disenso por parte de los expertos en este punto.

Metas terapéuticas en la terapia hormonal afirmativa en mayores de 18 años

1. Hombres transgénero:
 - 1.1. En manejo con Enantato o cipionato de testosterona: los niveles de testosterona total sérica deben estar entre 400 y 700 ng/dL. El nivel de testosterona total sérica debe medirse a mitad de tratamiento, es decir, en el intervalo entre inyecciones.
 - 1.2. En manejo con undecanoato de testosterona: los niveles de testosterona total sérica deben estar entre 400 y 700 ng/dL. El nivel de testosterona total sérica debe medirse justo antes de la siguiente inyección y si el nivel es menor a 400 ng/dL se debe ajustar el intervalo de dosificación.
2. Mujeres transgénero:
 - 2.1. Los niveles de testosterona total sérica deben ser menores de 50 ng/dL.
 - 2.2. Los niveles de estradiol sérico deben ser mayores de 50 pg/mL y no deben exceder el rango fisiológico máximo (de 100 a 200 pg/mL).

Cirugía de afirmación de género

1. Criterios para la realización de cirugía de afirmación de género:
 - 1.1. El grupo multidisciplinario constituido por Psiquiatría, Cirugía Plástica, Otorrinolaringología, Endocrinología, Urología y Ginecología debe estar de acuerdo en que la cirugía es médicamente necesaria y beneficiará la salud o el bienestar general del paciente.
 - 1.2. Tener el diagnóstico de disforia de género persistente y bien documentado.
 - 1.3. Haber completado al menos un año de tratamiento hormonal consistente y compatible, a menos que no se desee o esté médicamente contraindicado.

- 1.4. La persona debe ser mayor de 18 años.
- 1.5. La persona debe estar conforme con los efectos hormonales (feminización o masculinización).
- 1.6. La persona desea cambios quirúrgicos definitivos.
- 1.7. La persona debe tener un conocimiento demostrable de todos los aspectos prácticos de la cirugía (por ejemplo, el coste, la duración de las hospitalizaciones, las posibles complicaciones, la rehabilitación posquirúrgica y el seguimiento a largo plazo).
2. La realización de cirugías debe ser secuencial; en primera instancia se deben realizar las que no afectan directamente la fertilidad y posteriormente se pueden realizar las que sí lo hacen.

Seguimiento médico en mayores de 18 años

1. El seguimiento médico en hombres y mujeres transgénero con incongruencia/disforia de género:
 - 1.1. Debe realizarse cada tres meses durante el primer año y luego una o dos veces al año o según el caso; deben revisarse los factores de riesgo individuales.
 - 1.2. Debe realizarse un tamizaje rutinario de cáncer, como en las personas cisgénero.
2. Seguimiento médico en hombres transgénero:
 - 2.1. Medir testosterona sérica cada tres meses hasta que los niveles estén en el rango fisiológico masculino.
 - 2.2. Medir hematocritos y hemoglobina al inicio y cada tres meses durante el primer año y luego una o dos veces al año.
 - 2.3. Controlar el peso y la presión arterial. Además, debe realizarse un examen físico completo en cada visita médica.
 - 2.4. Evaluar el perfil metabólico (lípidos, glucosa y hemoglobina glicosilada) una o dos veces al año o según el caso y deben revisarse los factores de riesgo individuales.
 - 2.5. Realizar un tamizaje de osteoporosis en aquellas personas que abandonen el

tratamiento con testosterona, que no cumplan con la terapia hormonal o que desarrollen riesgos de pérdida ósea (uso de glucocorticoides, hipogonadismo, alteración del metabolismo del calcio o deficiencia de vitamina D).

- 2.6. Realizar exámenes mamarios anuales subareolares y periareolares si se realizan las cirugías de masculinización torácica; si no se realizan este tipo de cirugías, deben realizarse mamografías o ecografías (según la edad del paciente), como recomienda la guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama del Ministerio de Salud de Colombia.
- 2.7. Si existe tejido cervical presente, deben realizarse exámenes de pesquisa para cáncer de cuello uterino, como recomienda la guía de práctica clínica para la detección temprana, el tratamiento integral, el seguimiento y la rehabilitación del cáncer de cuello uterino del Ministerio de Salud de Colombia.

3. Seguimiento médico en mujeres transgénero:

- 3.1. Deben medirse testosterona, potasio y estradiol en suero cada tres meses durante el primer año. Posterior a un año se puede medir estradiol, potasio y testosterona una o dos veces por año, según las condiciones de salud del paciente, los eventos adversos y el logro de las metas terapéuticas.
- 3.2. Deben realizarse exámenes de pesquisa para cáncer de próstata, como recomienda la guía de práctica clínica para la detección temprana, el tratamiento integral, el seguimiento y la rehabilitación del cáncer de próstata del Ministerio de Salud de Colombia.

Menores de edad con incongruencia/disforia de género

1. Criterios para uso de bloqueadores de la pubertad:

- 1.1. Que el adolescente demuestre un patrón duradero e intenso de incongruencia/disforia de género.
- 1.2. Que la incongruencia/disforia de género haya empeorado con el inicio de la pubertad.
- 1.3. Que en el adolescente se haya abordado cualquier problema psicológico, médico o social coexistente que pueda interferir con el tratamiento y su adherencia.
- 1.4. Poder demostrar que el adolescente tiene la suficiente capacidad mental para recibir su consentimiento informado, cualificado y persistente con principio de la autonomía en el entendimiento para este tratamiento reversible.
- 1.5. Que al adolescente se le informe acerca de los posibles eventos y efectos secundarios del tratamiento, incluida la posible alteración de fertilidad si el individuo continúa posteriormente con el tratamiento de hormonas sexuales y de las distintas opciones para preservar dicha fertilidad.
- 1.6. Contar con el consentimiento informado del adolescente y el de sus padres u otros cuidadores/tutores.
- 1.7. Contar con el consentimiento informado de padres u otros cuidadores/tutores para que participen en el apoyo al adolescente durante todo el proceso de tratamiento.
- 1.8. Que el médico tratante haya confirmado que la pubertad ha comenzado en el adolescente en estadio de Tanner G2/B2.
- 1.9. Haber confirmado que no existen contraindicaciones médicas para el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).
2. Criterios para el inicio de terapia hormonal cruzada:
 - 2.1. Ser mayor de 16 años.
 - 2.2. Obtener una certificación por parte de un profesional de la salud mental donde conste:
 - 2.2.1. La persistencia de incongruencia/disforia de género en la persona.
 - 2.2.2. Que los problemas psicológicos, médicos o sociales coexistentes que podrían interferir con el tratamiento se han abordado, de modo que la situación y el funcionamiento del adolescente son lo suficientemente estables como para iniciar un tratamiento hormonal.
 - 2.2.3. Que se descartan otras condiciones de tipo psicológicas, médicas y dificultades sociales coexistentes que puedan interferir en el tratamiento.
 - 2.3. Obtener por parte del paciente su consentimiento informado. El adolescente debe tener la capacidad mental suficiente para dar el consentimiento informado, teniendo en cuenta las consecuencias reversibles e irreversibles del tratamiento.
 - 2.4. Cuando el adolescente no ha alcanzado la edad de consentimiento legal, mayor o igual a 16 años, los padres u otros cuidadores o tutores deben dar el consentimiento para el tratamiento y estar involucrados/as apoyando al paciente durante todo el proceso de tratamiento.
 - 2.5. La persona debe ser informada, debe entender y aceptar los posibles efectos reversibles e irreversibles del tratamiento y los efectos secundarios de este, incluida la posible pérdida de la fertilidad y las distintas opciones para preservarla.
 - 2.6. El endocrinólogo pediatra confirma la indicación de tratamiento con hormonas sexuales (tratamiento hormonal cruzado), así como la confirmación de que no existen contraindicaciones para el tratamiento.
3. Recomendaciones en el inicio de la terapia hormonal cruzada:
 - 3.1. No basarse únicamente en la clasificación Tanner del paciente para dar inicio al tratamiento de terapia hormonal cruzada.

- 3.2. La prescripción debe ser entregada por un profesional de la salud especialista en Endocrinología Pediátrica, con experiencia en la inducción puberal.
- 3.3. Realizar un seguimiento continuo clínico y paraclínico por profesionales de la salud que sean especialistas en Endocrinología Pediátrica y por un equipo interdisciplinario con experiencia en la inducción puberal.

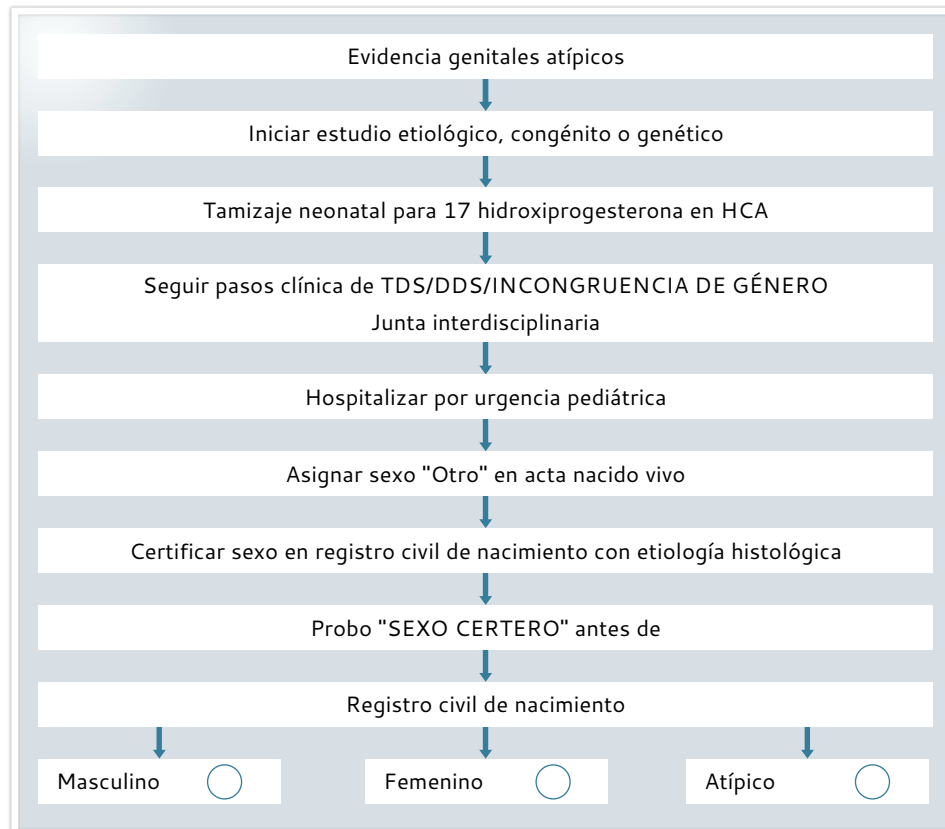


Figura 1. Algoritmo de manejo para abordaje del recién nacido con genitales atípicos–asignación de sexo certero

Fuente: tomado de (15).

Discusión

La incongruencia y la disforia de género, como condiciones similares mas no sinónimas, presentan un abordaje integral igual, tal como lo recomienda el Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología (10) y la guía de práctica clínica de la Endocrine Society, así, este abordaje debe estar liderado por un equipo profesional multidisciplinario, conformado por especialistas clínicos en las áreas de

Psiquiatría, Cirugía Plástica, Otorrinolaringología, Endocrinología, Urología y Ginecología; si bien Dermatología no se considera esencial dentro de este grupo, su presencia puede aportar grandes beneficios al manejo de las personas en esta condición. Dentro de este abordaje integral, lo primero es poder establecer un diagnóstico claro de la condición y para ello se debe cumplir con los criterios reportados por Zucker et al. (11) y expuestos en este consenso.

En los mayores de 18 años, el manejo de la incongruencia/disforia de género está conformado por dos grandes componentes: el farmacológico, a través de la terapia hormonal afirmativa, y el quirúrgico, mediante la cirugía de afirmación de género. Antes de dar inicio a la terapia hormonal afirmativa es responsabilidad del médico tratante identificar los distintos riesgos clínicos asociados a las comorbilidades clínicas que el individuo pueda presentar y que Osorio *et al.* (3) reportan en su artículo "Disforia de género/Incongruencia de género. Terapia hormonal en adultos"; en este mismo texto se encuentran descritos los distintos esquemas terapéuticos tanto para hombres como para mujeres transgénero, así como las recomendaciones generales a la hora de realizar el seguimiento clínico en estos individuos.

La totalidad de los esquemas terapéuticos descritos en este consenso, a excepción del parche transdérmico de testosterona, se encuentran disponibles en el país. En cuanto a la parte quirúrgica, es importante conocer los criterios expuestos por Ettner *et al.* (12) y plasmados en este consenso, así como la secuencia recomendada a la hora de realizar estas intervenciones; en primera instancia, realizar aquellas cirugías que no afectan directamente la fertilidad y posteriormente realizar las que sí lo hacen.

Si bien el objetivo principal de este consenso no comprende el manejo de los individuos con incongruencia/disforia de género menores de edad, se destinó un apartado especial en tres temas esenciales en este grupo etario: 1) Criterios para uso de bloqueadores de la pubertad, los cuales fueron obtenidos de la revisión de literatura realizada por Rew *et al.* (13) en 2021, 2) Criterios para el inicio de la terapia hormonal cruzada reportados y obtenidos de Edwards-Leeper *et al.* (14) y 3) El algoritmo de manejo para abordaje del recién nacido con genitales atípicos-asignación de sexo certero (figura 1), el cual fue tomado del libro "Disforia de género" en su capítulo "Cómo abordar la inconformidad/incongruencia de género relacionado con la salud sexual en niños, niñas y adolescentes", escrito por Chahín (15).

Conclusión

La incongruencia/disforia de género requiere de un equipo multidisciplinario que a partir de sus diversos puntos de vista brinde al individuo las mejores opciones terapéuticas actualmente disponibles en el país, a través de un plan de manejo individualizado a la necesidad de cada persona; desde el diagnóstico hasta el manejo farmacológico y quirúrgico, la incongruencia/disforia de género cuenta con los criterios necesarios para brindar al médico tratante la tranquilidad de poder identificar, tratar y seguir de una manera metodológica y científicamente estandarizada al individuo con esta condición.

Si bien los menores de edad no representan el punto fuerte dentro de este consenso, se cuenta con apartados que le permiten al lector obtener información específica y crítica a la hora de abordar al recién nacido con genitales atípicos y definir los criterios específicos al momento de iniciar una terapia con bloqueadores de la pubertad, al igual que una terapia hormonal cruzada.

Por último, este consenso busca impactar positivamente en la calidad de vida de los individuos con incongruencia/disforia de género, así como en la de sus familiares o tutores.

Declaración de fuentes de financiación

Este consenso fue financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Metabolismo y Diabetes, que no participó en el diseño del estudio, en la recopilación o el análisis de los datos o en la realización del manuscrito.

Esta cooperación fue recibida por el grupo desarrollador Neurobusiness® por parte del doctor Juan David Oliveros, médico salubrista y maestrando en Epidemiología y la doctora Carolina Munar Fonseca, médica epidemióloga.

Conflictos de interés

Los participantes de este consenso declaran que no recibieron honorarios de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Referencias

- [1] Fisk NM. Editorial: Gender dysphoria syndrome--the conceptualization that liberalizes indications for total gender reorientation and implies a broadly based multi-dimensional rehabilitative regimen. *West J Med.* 1974 my.;120(5):386-91.
- [2] Butler G. Gender incongruence. *Paediatr Child Health.* 2020 dic. 1;30(12):407-10. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.09.001>
- [3] Osorio AM, Rivera MA, Tovar H. Disforia de género/Incongruencia de género. Terapia hormonal en adultos. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2018 nov. 20;5(4):32-6. <https://doi.org/10.53853/encr.5.4.452>
- [4] Arcelus J, Bouman WP, Noortgate WV, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies in Transsexualism. *Eur Psychiatry.* 2015 sept.;30(6):807-15. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.005>
- [5] Gómez-Gil E, Trilla-García A, Godás-Sieso T, Halperin-Rabinovich I, Puig-Domingo M, Vidal-Hagemeyer A, et al. Estimación de la prevalencia, incidencia y razón de sexos del transexualismo en Cataluña según la demanda asistencial. *Actas Esp Psiquiatr.* 2006;34(5):295-302.
- [6] Becerra-Fernández A, Rodríguez-Molina JM, Asenjo-Araque N, Lucio-Pérez MJ, Cuchí-Alfaro M, García-Camba E, et al. Prevalence, Incidence, and Sex Ratio of Transsexualism in the Autonomous Region of Madrid (Spain) According to Healthcare Demand. *Arch Sex Behav.* 2017;46:1307-12. <https://doi.org/10.1007/s10508-017-0955-z>
- [7] Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLOS ONE.* 2011 jun. 9;6(6):e20476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020476>
- [8] Manterola DC, Zavando MD. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir.* 2009 dic.;61(6):582-95. <https://doi.org/10.4067/S0718-40262009000600017>
- [9] Matas A. Diseño del formato de escalas tipo Likert: un estado de la cuestión. *Rev Electrónica Investig Educ.* 2018 mzo.;20(1):38-47. <https://doi.org/10.24320/redie.2018.20.1.1347>
- [10] Moreno-Pérez Ó, Esteva-De Antonio I. Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN)*(anexo 1). *Endocrinol Nutr.* 2012 jun. 1;59(6):367-82. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.02.001>
- [11] Zucker KJ, Lawrence AA, Kreukels BP. Gender Dysphoria in Adults. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016 mzo. 28;12(1):217-47. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093034>
- [12] Ettner R. Mental Health Evaluation for Gender Confirmation Surgery. *Clin Plast Surg.* 2018 jun. 1;45(3):307-11. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.03.002>
- [13] Rew L, Young CC, Monge M, Bogucka R. Review: Puberty blockers for transgender and gender diverse youth—a critical review of the literature. *Child Adolesc Ment Health.* 2021;26(1):3-14. <https://doi.org/10.1111/camh.12437>
- [14] Edwards-Leeper L, Leibowitz S, Sangganjanavanich VF. Affirmative practice with transgender and gender nonconforming youth: Expanding the model. *Psychol Sex Orientat Gend Divers.* 2016 jun.;3(2):165-72. <https://doi.org/10.1037/sgd0000167>
- [15] Chahín S. Cómo abordar la inconformidad/ incongruencia de género relacionado con la salud sexual en niños, niñas y adolescentes. En: Vásquez O, editor. *Disforia de género.* Bogotá: Edita Ediciones S.A.S; 2021. p. 63-85.

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.

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

- a) *Criterios que definen la autoría o coautoría:*
 1. Un autor es aquel que hace contribuciones sustanciales a la concepción o diseño de un manuscrito o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos que contiene un manuscrito.
 2. Un autor participa en la escritura del manuscrito o en una revisión crítica de los contenidos del manuscrito.
 3. Un autor participa en la aprobación de la versión definitiva de un manuscrito.

4. Un autor es el que está de acuerdo con todas las partes de un manuscrito y responde por la precisión o por la integridad de cualquier parte de un manuscrito, de manera que se aclare o se resuelva cualquier duda que surja al respecto.

b) *Declaración de conflicto de intereses:*

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

c) *Implicaciones éticas de las investigaciones:*

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

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

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

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

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

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

Editores o equipo editorial. Los editores y el equipo editorial de la revista deben velar porque los principios de transparencia y los procesos y procedimientos de la revista se realicen de la mejor forma posible, procurando un trato justo para todas las partes involucradas. Más que ejercer como "guardianes" (*gatekeepers*) del

conocimiento, los editores (y su equipo) han ser "colaboradores discretos" de los autores. Su intención debe concentrarse en que la revista sea un repositorio confiable de conocimiento en Endocrinología y que cada manuscrito llegue, en la mejor versión posible, a un lector especializado.

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

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

Retracciones. Si se detecta que un artículo tiene problemas serios que afectan la veracidad de sus resultados, que comprometen su calidad científica o si se ha identificado algún problema ético de gravedad (plagio, fabricación de datos, manipulación, entre otros), la revista podrá declarar una retractación e impedir el acceso al texto completo del manuscrito, con la correspondiente noticia de las razones de la retractación. Tales casos serán analizados por el Comité editorial y científico de la revista y por el editor jefe, antes de llegar a una decisión final sobre una retractación.

Sistema de evaluación

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

Revisión de documentos para formalizar sometimiento. Los trabajos sometidos a la revista deben venir acompañados de dos documentos que solicita la revista: un formato de conflictos de interés, debidamente cumplimentado por todos los autores, y una carta de

sometimiento y compromiso, en la que se presenta el manuscrito y se reafirma la original y se previene la postulación simultánea.

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

Igualmente, se pide a los autores que eviten el uso, reproducción o adaptación de figuras, imágenes o tablas que provengan de otras fuentes, sin la debida autorización; es preferible que los autores elaboren su propio material gráfico. En el caso de que sea necesario reproducir alguna figura, imagen o tabla de otra fuente, los autores deben enviar los permisos necesarios a la revista, de parte del titular de derechos de autor (persona, revista, editorial u organización). La revista no realizará ningún trámite de permisos en nombre de los autores pues esta es su responsabilidad. El no tramitar estos permisos o enviar un manuscrito con reproducción de contenidos no autorizados, será motivo de rechazo.

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

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

1) manuscrito aprobado sin modificaciones;

2) manuscrito aprobado con modificaciones de forma; 3) manuscrito con aprobación condicionada a realizar ajustes de fondo (sujeto a verificación de las correcciones); 4) manuscrito rechazado.

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

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

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

Por otro lado, los autores a los que se les solicite correcciones de fondo, solo tendrán una única oportunidad de rectificar sus correcciones, en el caso de que el editor responsable o los revisores consideren que el artículo no ha solucionado completamente sus problemas. Ante una rectificación fallida de parte de los autores, el caso pasará a manos del editor jefe o del comité editorial y científico, quienes podrán dar por cerrado el proceso de un manuscrito, ante la insatisfacción en los ajustes.

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

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

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

Presentación de manuscritos

Tipos de manuscritos

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

Artículos originales de investigación.

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

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

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

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

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

También, se pide a los autores que sigan las instrucciones para la elaboración y escritura

de revisiones sistemáticas de PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>)

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

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

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

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

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

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

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

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas. En esta sección la revista publicará documentos para el interés de los especialistas y de la práctica clínica en Endocrinología, bajo las tipologías textuales de consensos, recomendaciones y guías. También, se publicarán artículos, notas o ensayos de reflexión sobre temas coyunturales para la Endocrinología, bajo la tipología textual de perspectivas. Estos documentos no tendrán límites de extensión, salvo los que se definan en su proceso de arbitraje por pares o según el criterio del editor responsable o el editor jefe. En cuanto a su estructura, los documentos siempre tendrán título, resúmenes estructurados (descripción de su propósito, contenidos y contribuciones o conclusiones), palabras clave, una introducción, desarrollo de sus contenidos, un apartado de conclusiones y un apartado final de referencias.

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

Estructura de los manuscritos

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

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

a) **Título.** El título debe ser conciso y reflejar de manera adecuada, precisa, el tema del manuscrito.

b) **Información de los autores.** Los autores deben usar su nombre bibliográfico (el nombre que usualmente emplean en sus publicaciones) y registrar su filiación institucional, la ciudad, el país y su correo electrónico. También es obligatorio que cada uno proporcione el enlace a su Orcid. En el caso de no tener Orcid, cada autor debe hacer el registro e incluir allí su filiación actual (*Employment*), sus grados académicos (*Education and qualifications*) y sus últimas publicaciones (*Works*). Todos los Orcid deben contener esta información mínima. Para el registro en el Orcid, se debe consultar aquí:

<https://orcid.org/register>

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

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

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

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

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

d) **Palabras clave.** Todos los manuscritos, incluyendo los casos

clínicos, deben tener entre 6 a 12 palabras. Las palabras clave se deben seleccionar utilizando la siguiente herramienta de los descriptores en ciencias de la salud, DeCS/MeSH:

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

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

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

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

<https://ediciones.uniandes.edu.co/Documents/manual.pdf>

En el caso de los manuscritos presentados en inglés, se sugiere consultar los casos y estructura de las citas en:

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

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

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 20 horizontal blue lines spaced evenly across the page, typical of notebook or legal stationery. The margins are consistent on all sides, and there is no handwriting or other markings present.

[illegible]

Download here in English



Authors Guidelines

Jardiance®
(empagliflozina)*

Añada JARDIANCE®, de forma temprana para LOGRAR MÁS en sus pacientes con DM2.



Reduce la HbA1c, el peso y la presión arterial*^{†1-3}.



Perfil establecido de seguridad^{†1,4,5}.

1x

Ofrece una dosificación diaria única que resulta práctica para los pacientes⁵.



Reduce el riesgo de muerte CV en pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida.

NOTAS

*En un estudio de doble ciego con control con placebo de 74 semanas de duración en 637 pacientes con DM2, se evaluó la eficacia y seguridad de JARDIANCE® 10 mg (n=217) y JARDIANCE® 25 mg (n=213) como tratamiento complementario de la metformina >1500 mg respecto del placebo añadido a la metformina (n=207). El criterio de valoración ajustado fue la variación media ajustada (ES) de la HbA1c respecto de su valor basal; la pérdida de peso y la reducción de la presión arterial fueron el criterio de valoración secundario clave y el criterio de valoración exploratorio, respectivamente. *Variaciones medias ajustadas de -0.1% para una HbA1c inicial de 7.9% con placebo (n=207), -0.7% respecto del valor inicial de 7.9% con JARDIANCE® 10 mg (n=217) y -0.8% respecto del valor inicial con JARDIANCE® 25 mg de 7.9% (n=213), respectivamente. La diferencia respecto del placebo (media ajustada) fue de -0.6% para JARDIANCE® 10 mg y 25 mg; p<0.001 vs. placebo para ambas dosis. Variaciones medias ajustadas de reducción del peso corporal de -0.45 kg respecto del peso inicial de 79.7 kg para placebo (n=207), -2.08 kg para el peso inicial de 81.6 kg con JARDIANCE® 10 mg (n=217) y -2.44 kg para el peso inicial de 82.2 kg con JARDIANCE® 25 mg (n=213), respectivamente; p<0.0001 vs. placebo para ambas dosis. *Variación media ajustada en la presión arterial sistólica respecto del inicio en la semana 24: JARDIANCE® 10 mg -4.5 mmHg (n=217), JARDIANCE® 25 mg -5.2 mmHg (n=213), vs. placebo -0.4 mmHg (n=207). JARDIANCE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de sus excipientes. JARDIANCE® no debería ser administrado a pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Deberá procederse con cautela a la hora de administrar JARDIANCE® a pacientes con alto riesgo de sufrir cetoacidosis. En pacientes con cetoacidosis presunta o diagnosticada, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con JARDIANCE®. Para el uso en pacientes con insuficiencia renal, consulte la página de dosificación del presente documento y el resumen de características del producto. Consulte el resumen de características del producto para obtener la información de dosificación. *Se observó una reducción del riesgo relativo de muerte CV en EMPA-REG OUTCOME®. El estudio incluyó pacientes con un control insuficiente de DM2 y EC, APP o antecedentes de IM o ACV. La muerte CV fue parte del criterio de valoración compuesto, MACE de 3 puntos en el estudio de EMPA-REG OUTCOME® y se logró una RRR de 38% en la muerte CV en la población general de EMPA-REG OUTCOME® durante todo el estudio, [HR=0.62; CI 95%: 0.49-0.77; p<0.001]. No hubo diferencias significativas entre los grupos de placebo y JARDIANCE® para el IM no fatal (HR=0.87; CI 95%: 0.70-1.09; p=0.221) o el ACV no fatal (HR=1.24; CI 95%: 0.92-1.67; p=0.16).¹

REFERENCIAS

1. Información para prescribir JARDIANCE® en Colombia. 2. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al: EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2017;40(6):1650-1659. 3. Data on file. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 4. Zinnman B, Wanner C, Lachin JM, et al: EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;373(22):2117-2128. 5. Schorling OK, Clark D, Zwiener S, Lee J, Ulev H. Pooled safety and tolerability analysis of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. Adv Ther. 2020;37(8):3463-3484. 6. Schramm TK, Gistason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a popul 2008-11(15)1945-1954.

Jardiance Duo®
(empagliflozina / metformina HCl)*

Para sus pacientes con enfermedad CV establecida y DM2:

JARDIANCE® ayuda a tratar la diabetes tipo 2 y reducir el riesgo de muerte CV de forma temprana^{†1-6}.

38%

RRR EN MUERTE CV^{†1, 4}.

Logra la reducción del riesgo de muerte CV DE FORMA INDEPENDIENTE al valor inicial de HbA1c, peso o presión arterial^{†1, 4}.

AÑADA JARDIANCE® AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR PARA LOGRAR MÁS.

NOTAS

*Pacientes adultos con DM2 y enfermedad CV establecida (EC, APP o antecedentes de IM o ACV)^{1,3}. *Además de reducir el riesgo de muerte CV al ser añadido al tratamiento médico, JARDIANCE® también redujo la glucemia. Además, JARDIANCE® demostró lograr una reducción en el peso y la presión arterial, la reducción del peso corporal y la presión arterial sistólica no fueron criterios de valoración primarios. JARDIANCE® no está indicado para el tratamiento de la presión arterial ni del peso.¹

*La muerte CV fue parte del criterio de valoración primario compuesto, 3P-MACE en el estudio EMPA-REG OUTCOMES® y se logró una RRR del 38% en la muerte CV en la población general de EMPA-REG OUTCOMES® durante todo el estudio (HR=0.62; CI 95%: 0.49-0.77; p<0.001). *No hubo diferencias significativas entre los grupos de placebo y JARDIANCE® en relación al infarto de miocardio no fatal (HR=0.87; CI 95%: 0.70-1.09; p=0.221) o ACV no fatal (HR=1.24; CI 95%: 0.92-1.67; p=0.16).^{1,4}. *Datos combinados de las dosis de JARDIANCE® de 10 mg y de 25 mg; ambas dosis evidenciaron una reducción comparable en el riesgo de muerte CV^{1,4}. *El tratamiento médico estándar comprendió medicaciones CV e hipoglucemiantes, indicadas a criterio de los profesionales de la salud y en concordancia con las recomendaciones de las guías locales^{1,2}. *Análisis post hoc de los datos del estudio EMPA-REG OUTCOMES® según los subgrupos de HbA1c basal. El estudio EMPA-REG OUTCOMES® no estaba diseñado para mostrar diferencias entre los subgrupos^{1,3}.

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: (+57) 319 91 00, e-mail: medfora.col@boehringer-ingelheim.com Dirección: Carrera 11 No. 84A-09 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. Las etiquetas y materiales de empaque pueden diferir vs. las aprobadas en la Autoridad Sanitaria Colombiana, ya que este material es armonizado para varios países. Código: PC-CO-102799

Jardiance®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN
ESCANEO EL CÓDIGO QR

Jardiance Duo®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN
ESCANEO EL CÓDIGO QR



**Boehringer
Ingelheim**



Toujeo®

insulina glargina 300U/mL



Ahora al **mismo precio**
de LANTUS*



Un inicio más seguro con
menos hipoglucemias durante
el período de titulación (1, 2)**



Eficacia y más seguridad^{1,2}
para cualquier paciente que
necesite una Insulina Basal³
(Según la indicación aprobada en el país. Ver API)



Cambio unidad por unidad
desde Glargine U100***



Disminuye el consumo de
recursos de salud³

Dar el
300 %
hace la diferencia



Referencias:

* Por unidad internacional (UI) de insulina, en el canal Institucional

**Periodo de 8 a 12 semanas después del inicio del tratamiento con insulina (1, 2)

***IP de Toujeo: Información para prescribir: Toujeo® - Colombia.

1. Ritzel R., Rousset R., Bolli G.B., Vinet L., Brulle-Wohlhueter C., Glezer S., et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep; 17 (9): 859-867.

2. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R., Bosnyak Z., Devisme C., Cali A.M.G., et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018 Oct; 41 (10): 2147-2154.

3. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1293-1297. doi:10.1111/dom.13199.

En Colombia: TOUJEO® INVIMA 2015M-0016708. Profesional de la salud: Escanee el QR para ver el IP del producto de Colombia.

Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa.

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. **Teléfono:** 621

4400 - Fax: 744 4237 . **Sitio web:**

<http://www.sanofi.com.co>

Para reportes de eventos adversos:

En Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com

MAT-CO-2200809- 1.0- (04/2022)



API Colombia