

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 9, número 2, 2022

En esta edición

Análogos de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes

Proteínas lácteas como fuente dietaria de biopéptidos antidiabéticos: estudio de la nutraceutica de los lácteos en la diabetes *mellitus* desde la biología computacional

Characterizing the Burden of Uncontrolled Acromegaly — A Description of Real-world Patient Characteristics in Colombia

Uso de medicación con efecto incretina para control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2 entre 2002 y 2018

GLP-1RA en el manejo de diabetes *mellitus* tipo 2: una validación de revisiones sistemáticas

Causas genéticas de acromegalia: revisión narrativa

Comportamiento agresivo y curso clínico del carcinoma de paratiroides: a propósito de un caso y revisión de literatura

Hiperplasia adrenal congénita asociada a mutación no descrita en el gen *CYP17A1*

Talla baja y déficit neurocognitivo leve asociado a la resistencia a hormonas tiroideas por mutación de subunidad β del receptor de hormona tiroidea

Epónimos y terminología moderna en la historia del hipertiroidismo



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

Saxenda

Liraglutida 3.0mg

Es el GLP-1 aprobado en Colombia para el manejo de obesidad con **pérdidas de peso promedio reportadas de 11.2% a 56 semanas de uso.*1,2**



Saxenda® está indicado en combinación con una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: ≥ 30 kg/m² (obesidad), o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.²

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

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

Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S., Calle 125 No. 19-24, Piso 6, Bogotá D.C. Colombia. Teléfono: 60-1-3149999. Correo electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com. Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico. Material revisado y aprobado por la dirección médica y de asuntos regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. Derechos reservados 2022. **C0215X00199**

Información para prescribir
escaneando este código QR.



Tabla de contenidos

Editorial

- Análogos de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes
 Luz Angela Casas-Figueroa **144**

Artículos originales

- Proteínas lácteas como fuente dietaria de biopéptidos antidiabéticos: estudio de la nutraceutica de los lácteos en la diabetes *mellitus* desde la biología computacional
 Jorge Andrés Barrero, Angélica María González Clavijo **148**

- Characterizing the Burden of Uncontrolled Acromegaly – A Description of Real-world Patient Characteristics in Colombia
 Alin Abreu, Alejandro Román-González, Henry Tovar, Kariluz Maestre, Carlos Alfonso Builes-Barrera, Edgard Nessim, Daniel Herrera4, William Rojas **162**

- Uso de medicación con efecto incretina para control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2 entre 2002 y 2018
 Yesid Camilo Hurtado Amézquita, María Fernanda Acosta Ospina, Alex Valenzuela, Miguel Omeara, Fernando Lizcano **178**

Artículos de revisión

- GLP-1RA en el manejo de diabetes *mellitus* tipo 2: una validación de revisiones sistemáticas
 Francy Cantor-Cruz, Olga Gómez Gómez, Fredy Mendivelso Duarte, Pilar Cristina Ruiz, Oswaldo Rincón Sierra, Erika Yama Mosquera, Ernesto Moscoso Martínez, Luisa Fernanda Bohórquez, Camilo Gonzalez, Juan Ramón Acevedo Peña, Ricardo Antonio Espitia Malagon, Diego Pinto Pinzón, Nancy Yomayusa Gonzalez **196**

- Causas genéticas de acromegalia: revisión narrativa
 Alejandro Román González, Huber Said Padilla Zambrano, Vanessa López Montoya, Johnayro Gutiérrez, Carlos Alfonso Builes-Barrera **228**

- Comportamiento agresivo y curso clínico del carcinoma de paratiroides: a propósito de un caso y revisión de literatura
 Carolina Plata Upegui, Andrea Juliana Hernández Caicedo, Luis Jhonatan Plata Upegui **248**

Casos clínicos

- Hiperplasia adrenal congénita asociada a mutación no descrita en el gen *CYP17A1*
 Carlos E. Builes-Montaño, Myriam V. Rueda-Galvis, María C. Fragozo-Ramos, Valentina Agredo-Delgado, Julián Zea-Lopera, Carlos M. Muñetón-Peña **262**

Página del residente

- Talla baja y déficit neurocognitivo leve asociado a la resistencia a hormonas tiroideas por mutación de subunidad β del receptor de hormona tiroidea
 Polo Narvaez-Manjarrez, Hernán Yupanqui-Lozano, Lia Marcela Rivera Hernández, Luz Amaya Veronesi Zuluaga, Carlos Eduardo Jimenez-Canizales **272**

Historia de la Endocrinología

- Epónimos y terminología moderna en la historia del hipertiroidismo
 Alfredo Jácome Roca **280**

- Política editorial **290**

Créditos

Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

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

Análogos de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes

Luz Angela Casas-Figueroa ^{1, 2}

¹Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cali, Colombia

²Universidad ICESI, Cali, Colombia

Cómo citar: Casas-Figueroa LA. Análogos de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e754. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.754>

En los inicios del siglo XX (1902), los investigadores Bayliss y Starling describieron que las secreciones pancreáticas se producían por estímulos químicos, así como estímulos neurales, y que las secreciones que provenían del intestino contenían “algo” que se liberaba dentro de la circulación y tenía la capacidad de estimular las secreciones pancreáticas, denominándose la primera hormona como secretina (1). Estos hallazgos contribuyeron a comprender que existen interacciones clave entre las hormonas y el sistema nervioso, las cuales son necesarias para las funciones gastrointestinales. Pocos años después se consideró que estas hormonas contribuían a la regulación de la glucosa en los pacientes diabéticos, apoyados en los experimentos de Barre (2), clarificándose posteriormente con las investigaciones publicadas por Perley y Kipnis el efecto de la incretina, dada por las hormonas gastrointestinales después de la carga oral de glucosa (3). En 1983 se aisló del intestino un péptido similar al glucagón (GLP-1) y se descubrió que este estimulaba la secreción de insulina e inhibía la secreción de glucagón (4),

además, se encontraron efectos inhibidores sobre la ingesta de alimentos y el vaciamiento gástrico, lo cual impulsó al desarrollo de tratamientos basados en GLP-1.

Con estos hallazgos empieza una nueva era de moléculas con acción antidiabética poderosa, demostrada en estudios clínicos y un avance significativo en el tratamiento de la diabetes. En los últimos 20 años, la terapia para la diabetes tipo 2 ha progresado rápidamente, y hoy contamos con múltiples agonistas del receptor de GLP-1 inyectables y orales, aprobados para el manejo del paciente diabético. Dada la distribución diseminada de los receptores de GLP-1 en tejidos extrapancreáticos, se tienen otros efectos no glicémicos favorables como se demuestra en estudios preclínicos y clínicos (5).

Particularmente los análogos de larga acción, en estudios de resultados cardiovasculares, han reportado una significativa reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular preexistente, comparado con los de solo factores de riesgo cardiovascular; sin

 **Correspondencia:** Luz Angela Casas Figueroa, Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cra. 98 #18-49, Cali, Colombia. Correo-e: luzangelacasas@hotmail.com

embargo, no es posible en los metaanálisis de dichos estudios hallar una separación real del efecto MACE entre pacientes con o sin enfermedad cardiovascular establecida (6).

La descripción general de las revisiones sistemáticas de la seguridad de los análogos de GLP-1 para los resultados cardiovasculares y renales en comparación con la terapia estándar, en los pacientes adultos con DM2 y la efectividad informada, realizada por los doctores Cruz *et al.* (7), publicada en este número de la revista, evaluó 17 estudios de intervención de: liraglutida, lixisenatida, albiglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida, taspoglutida y efpeglenatida, en comparación con placebo o terapia activa. Los autores recomiendan que el uso de las diferentes moléculas en la práctica clínica debe hacerse de acuerdo con las características basales de los pacientes y los datos de seguridad de cada una. También describen que los resultados tienen una tendencia de efecto protector para los resultados cardiovasculares y renales. De igual manera, sugieren que pocos análisis pueden ser estadísticamente significativos cuando las moléculas se analizan individualmente.

Varios metaanálisis de los estudios con análogos de GLP-1 muestran un perfil de riesgo versus beneficio favorable (reducción de MACE del 14%) para estas moléculas y consideran igualmente que existen diferencias entre los fármacos respecto a los resultados cardiorrenales en los ensayos por separado. Los efectos beneficiosos son considerados como moderados en MACE, reduciendo la hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad por todas las causas con beneficios en reducción de la incidencia de macroalbuminuria (8).

Debido a los resultados en los diferentes estudios mencionados, los pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida o múltiples factores de riesgo de enfermedad CV, la Asociación Americana de Diabetes recomienda administrar un análogo de GLP-1 que haya demostrado beneficios CV para reducir el riesgo de MACE.

Es de anotar que los estudios con los análogos de GLP-1 también se extienden más allá de los pacientes ambulatorios, como es su uso en pacientes hospitalizados. En este número de la

revista los doctores Hurtado, Acosta, Valenzuela y Omeara (9) realizan una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis del uso de medicación con efecto incretina para el control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con DM2 entre 2002 y 2018, con el objetivo de evaluar una no inferioridad de los fármacos con efecto de incretina (inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y agonistas de GLP-1), comparado con insulina en el ámbito hospitalario.

El desenlace primario fue el control glucémico (normoglicemia) y como desenlaces secundarios hiperglicemia o hipoglicemia. Los Odds Ratio (OR) los calcularon como medidas de asociación con sus intervalos de confianza del 95% y 12 índices en cada análisis como medida de heterogeneidad. Los autores, para efectos de interpretación, fijaron arbitrariamente 1,25 como límite de no inferioridad. En los resultados se revisaron siete estudios, de los cuales cinco de ellos eran con inhibidor de DPP-4 versus insulina y dos con agonistas de GLP-1 versus insulina. Los fármacos con acción incretina en el análisis de los resultados mostró que las incretinas fueron inferiores a la insulina para mantener la normoglicemia, pero no fueron inferiores en resultados de hiperglicemia o hipoglicemia.

Los autores evidencian que se requieren más estudios con estos medicamentos en pacientes diabéticos hospitalizados y podemos ver la utilidad de estos medicamentos en algunos pacientes hospitalizados con cierto tipo de patologías, que eventualmente podrían disminuir el riesgo de hipoglicemias e igualmente la variabilidad glicémica.

Los agonistas del receptor de GLP-1, desde sus investigaciones básicas hasta las clínicas, han demostrado tener efectos benéficos en control glucémico, en protección cardiovascular y renal, asimismo, tener efecto sobre otros factores de riesgo como hipertensión y obesidad, que impactan en el compromiso de órganos como el corazón y el riñón, aunque se han logrado dilucidar y comprender muchas de las vías de las incretinas, aún se tienen incógnitas para explicar sus acciones, corregir los defectos en su producción, señalización del receptor y, por tanto, plantear nuevos objetivos para

intervención terapéutica. El GLP-1 tiene un papel fisiológico más complejo y amplio de lo que se pensaba antes, es por esto que los agonistas del receptor de GLP-1 están marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes.

Referencias

- [1] Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol.* 1902 sept. 12;28(5):325-53. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000920>
- [2] Zuns E, La Barre J. Contributions a l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas. *Arch Intern Physiol.* 1929;31:20-44. <https://doi.org/10.1080/13813455.1929.11864670>
- [3] Perley J, Kipnis DM. Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects. *J. Clin Invest.* 1967 dic.;46(12):1954-62. <https://doi.org/10.1172/JCI105685>
- [4] Bell GI, Santerre DF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains sequence of glucagon and two related peptides. *Nature.* 1983;302:716-8. <https://doi.org/10.1038/302716a0>
- [5] Drucker DJ, Habener JF, Juul-Holst J. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J. Clin Invest.* 2017;127(12):4217-27. <https://doi.org/10.1172/JCI97233>
- [6] Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino M, Bellastella G, *et al.* GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>
- [7] Cantor-Cruz F, Gómez-Gómez O, Mendivelso-Duarte F, Ruiz PC, Rincón-Sierra O, Yama-Mosquera E, *et al.* GLP-1RA en el manejo de diabetes *mellitus* tipo 2: una validación de revisiones sistemáticas. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2022;9(2). <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.601>
- [8] Zhuo C, Lin C, Zhou C, Gao X, Shao H, Fang T, *et al.* Comparative Cardio-Renal Outcomes of Type 2 Diabetes Patients Administered Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.759262>
- [9] Hurtado-Amézquita YC, Acosta-Ospina MF, Valenzuela A, Omeara M, Lizcano F. Uso de medicación con efecto incretina para control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2 entre 2002 y 2018. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2022;9(2). <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.682>

MEJOR CONTROL GLUCÉMICO

Desde el 1^{er} día:

Control de glucosa en la sangre.¹

En 4 semanas:

Ayuda a controlar la variabilidad glicémica.²

En 12 semanas:

Reduce significativamente la Hb1Ac.³

NUTRICIÓN
ESPECIALIZADA
DIABETES



224 Kcal
por porción



10g proteína
por porción

NUTRICIÓN ESPECIALIZADA
Glucerna

ESTUDIOS CLÍNICOS DEMUESTRAN QUE CUANDO SE REALIZA UNA INTERVENCIÓN DE ESTILO DE VIDA, UTILIZANDO UN PRODUCTO NUTRICIONAL FORMULADO PARA CONTROLAR EL CONSUMO CALÓRICO, SE PUEDE LOGRAR:

NUTRICIÓN CON
RESTRICCIÓN CALÓRICA
PARA AYUDAR AL MANEJO
DE SOBREPESO Y OBESIDAD

Mayor
pérdida de peso⁴

Mejor control
del peso perdido a
largo plazo⁵



200 Kcal
por porción



15g proteína
por porción

Glucerna
FIT

Referencias: 1. Angarita Dávila L, Bermúdez V, Aparicio D, et al. Efect of Oral Nutritional Supplements with Sucramalt and Isomaltulose versus Standard Formula on Glycaemic Index, Entero-Insular Axis Peptides and Subjective Appetite in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomised Cross-Over Study. *Nutrients*. 2019;11(7):1477. 2. Peng, J., J. Lu, X. Ma, L. Ying, W. Lu, W. Zhu, Y. Bao and J. Zhou (2019). "Breakfast replacement with a liquid formula improves glycaemic variability in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial." *British Journal of Nutrition* 121(5): 560-566. 3. Sun J, Wang Y, Chen X, et al. An integrated intervention program to control diabetes in overweight Chinese women and men with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(3):514-524. 4. Xavier Pi-Sunyer, George Blackburn, et al. Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes. One-year results of the LookAHEAD trial. *Diabetes Care* 2007 Jun; 30(6): 1374-1383. 5. Wing, R, Espeland, M. Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39(8):1345-55.

Glucerna® Alimento para propósitos médicos especiales. Registro Sanitario Glucerna® Polvo: RSA - 001023-2016; Glucerna® Líquido: RSA-003778-2017. Este producto está dirigido para personas con diabetes o hiperglicemia que presentan condiciones médicas asociadas y que no alcanzan sus requerimientos nutricionales o metabólicos con una alimentación normal o modificada. Glucerna® FIT. Bebida alta en proteína, con vitaminas, minerales y fibra. Este producto no reemplaza una alimentación adecuada ni la práctica de hábitos de vida saludable y actividad física. RSA-0011533-2021.

MATERIAL DIRIGIDO EXCLUSIVAMENTE A PROFESIONALES DE LA SALUD EN COLOMBIA



Artículo original

Proteínas lácteas como fuente dietaria de biopéptidos antidiabéticos: estudio de la nutraceutica de los lácteos en la diabetes *mellitus* desde la biología computacional

Jorge Andrés Barrero ¹, Angélica María González-Clavijo ¹

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

Cómo citar: Barrero JA, González-Clavijo AM. Proteínas lácteas como fuente dietaria de biopéptidos antidiabéticos: estudio de la nutraceutica de los lácteos en la diabetes mellitus desde la biología computacional. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e701. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.701>

Recibido: 9/Noviembre/2021

Aceptado: 24/Marzo/2022

Publicado: 31/Marzo/2022

Resumen

Contexto: el consumo de lácteos se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2. Si bien los mecanismos subyacentes no se conocen en su totalidad, estudios recientes sugieren que este papel protector está en relación con las propiedades biológicas de las proteínas lácteas.

Objetivo: determinar la viabilidad de los lácteos como fuente dietaria de biopéptidos con propiedades antidiabéticas.

Metodología: se analizaron las proteínas lácteas de mayor concentración en la leche de cinco especies: bovino, oveja, cabra, búfalo y humano. Estas fueron sometidas a digestión simulada en BIOPEP-UWM y, posteriormente, a un análisis *in silico* del porcentaje de absorción gastrointestinal, excreción renal y concentración efectiva media (EC50).

Resultados: se obtuvo un total de 51 dipéptidos y tripéptidos bioactivos inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (iDPP-IV). Los 13 biopéptidos con mayor perfil de absorción gastrointestinal fueron aquellos dipéptidos con residuos de leucina y triptófano en la posición C-terminal, siendo estos los aminoácidos más frecuentes en los compuestos iDPP-IV. Asimismo, seis de los trece biopéptidos altamente absorbibles mostraron ser producto de la digestión de proteínas presentes en la leche de las cinco especies. El análisis del perfil bioactivo reveló 12 blancos moleculares de alta afinidad, de los cuales dos, DPP-IV y calpaína-I, se encuentran involucrados en la fisiopatología de la diabetes.

Conclusiones: este estudio describe parámetros como absorción gastrointestinal, excreción renal teórica y EC50 de inhibición de DPP-IV para los biopéptidos con acción antidiabética, aportando nuevo conocimiento a las propiedades nutraceuticas de los lácteos en la diabetes y postulando, como mecanismo subyacente, la liberación de biopéptidos iDPP-IV durante la digestión gastrointestinal.

Palabras clave: péptidos bioactivos, productos lácteos, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, suplementos dietéticos, diabetes *mellitus* tipo 2.

Destacados

- La proteólisis *in silico* de las caseínas y las proteínas del suero de los lácteos simula la digestión gastrointestinal a partir de la cual se evidencia la liberación de biopéptidos inhibidores de DPP-IV.
- Frente a la sitagliptina, los biopéptidos antidiabéticos con mayor probabilidad de absorción gastrointestinal exhiben valores mayores de concentración efectiva media (EC50) y menor tasa de aclaramiento renal; sin embargo, estos también muestran alta afinidad por la DPP-IV y, algunos, por la calpaína-I.
- La potenciación del efecto incretina asociada a la inhibición de DPP-IV por acción de los biopéptidos puede hacer parte de los mecanismos moleculares subyacentes a las propiedades antidiabéticas de los lácteos.

 **Correspondencia:** Jorge Andrés Barrero. Av. carrera 30 #45-03, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: jobarreroc@unal.edu.co

Dairy proteins as a dietary source of anti-diabetic biopeptides: A computational biology study of the nutraceutical properties of dairy products in diabetes mellitus

Abstract

Background: Dietary dairy intake has been associated with a lower risk of developing type 2 diabetes mellitus. While the underlying mechanisms are not fully understood, recent studies suggest that this protective role is linked to the biological properties of dairy proteins.

Objective: Determine the viability of dairy as a dietary source of biopeptides with anti-diabetic properties.

Methodology: We analyzed the dairy proteins with the highest concentration in the milk of five species: bovine, sheep, goat, buffalo, and human. These were later subjected to simulated digestion in the BIOPEP-UWM platform, and subsequently to an *in silico* analysis of the percentage of gastrointestinal absorption, renal excretion, and mean effective concentration (EC50).

Results: A total of 51 di- and tripeptides with dipeptidyl peptidase-IV inhibitory bioactivity (iDPP-IV) were obtained. The 13 biopeptides with the highest gastrointestinal absorption probability were those dipeptides with leucine and tryptophan residues in the C-terminal position, being these the most frequent amino acids in the iDPP-IV compounds. Moreover, six of the thirteen highly absorbable biopeptides appeared to derive from the digestion of proteins present in the milk of the five species. The bioactive profile analysis revealed 12 high-affinity molecular targets, of which two, DPP-IV and calpain-I, are involved in diabetes pathophysiology.

Conclusions: This study outlines parameters such as the gastrointestinal absorption, theoretical renal excretion, and anti-diabetic biopeptides' EC50 of DPP-IV inhibition thereby contributing new insights into the nutraceutical properties of dairy products and stating the release of iDPP-IV biopeptides during gastrointestinal digestion as an underlying mechanism of dairy intake reduction of type 2 diabetes mellitus risk.

Keywords: Bioactive peptides; Dairy products; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Dietary supplements; Type 2 diabetes mellitus

Highlights

- *In silico* proteolysis of caseins and dairy whey proteins simulates gastrointestinal digestion from which the release of DPP-IV inhibitory biopeptides is evidenced.
- Compared to sitagliptin, the antidiabetic biopeptides with higher probability of gastrointestinal absorption exhibit higher mean effective concentration (EC50) values and lower renal clearance rate; however, these also show high affinity for DPP-IV and, some, for calpain-I.
- The potentiation of the incretin effect associated with the inhibition of DPP-IV by the action of biopeptides may be part of the molecular mechanisms underlying the antidiabetic properties of dairy products.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica no transmisible que actualmente constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Dentro de las estrategias terapéuticas más importantes para su prevención se incluyen las intervenciones nutricionales que involucran cambios significativos en la alimentación (1). El consumo dietario de lácteos en la DM2 fue estudiado por Gao *et al.* (2) en un metaanálisis de 16 investigaciones publicadas entre el 2005 y el 2013, con 526 998 pacientes adultos entre los 20 y los 70 años, de los cuales 29 789 eran diabéticos. En este, los autores reportaron una asociación lineal inversa entre el

consumo de productos lácteos totales y el riesgo de padecer de DM2 (RR: 0,94; 95% CI 0,91–0,97) (2).

Más recientemente, Fan *et al.* (3) desarrollaron un metaanálisis en el cual, en concordancia con los hallazgos de Gao *et al.* (2), se encontró una relación inversa entre la ingesta de proteínas lácteas en la dieta y el riesgo de DM2. De acuerdo con su investigación, publicada en la revista *Nutrients* en el año 2019, a partir de 60 estudios con 2 623 984 sujetos, de los cuales 141 471 eran diabéticos, se determinó que un consumo diario de 200 g de leche reduce el riesgo de DM2 en un 9%, mientras que se constata una reducción del 17% cuando la ingesta de yogurt es mayor de 60 g/día. En la actualidad,

se postula que el papel antidiabético de los lácteos es atribuible en gran medida a las propiedades biológicas en la regulación glicémica de las proteínas lácteas (4). No obstante, los mecanismos bioquímicos por los cuales estas logran reducir los niveles de glucosa posprandial no se han dilucidado en su totalidad (4).

La presente investigación desarrolla un estudio *in silico* de las propiedades antidiabéticas de los lácteos a partir del análisis de los biopéptidos, derivados de la digestión de las proteínas lácteas, profundizando en parámetros como la absorción gastrointestinal, la excreción renal, la concentración efectiva media y los potenciales blancos de acción moleculares.

La aplicación de técnicas de biología computacional provee evidencia de la bioquímica inherente a las propiedades nutraceuticas de los lácteos y busca aproximarse al escenario de mayor similitud con la fisiología humana con la finalidad de estudiar el posible mecanismo subyacente al papel protector de la leche frente al desarrollo DM2. Los resultados derivados de este estudio permitirían explorar nuevas fronteras en la nutrición del paciente con desordenes metabólicos.

Materiales y métodos

El análisis de los macronutrientes lácteos se centró en los principales componentes de la fracción sólida no-grasa de la leche: caseínas y proteínas del suero. Los constituyentes proteicos de la leche con mayor porcentaje de concentración fueron seleccionados, para un total de cuatro proteínas de tipo caseína (α S1-caseína, α S2-caseína, β -caseína y κ -caseína) y dos proteínas del suero (β -lactoglobulina y α -lactoalbúmina). A su vez, se analizaron las isoformas de las proteínas correspondientes a cinco organismos mamíferos, de los cuales el consumo de leche es común: bovino (*Bos taurus*), oveja (*Ovis aries*), cabra (*Capra hircus*), búfalo (*Bubalus bubalis*) y humano (*Homo sapiens*).

Las proteínas lácteas fueron sometidas a proteólisis *in silico* en la plataforma BIOPEP-UWM (5). La simulación computacional de las digestiones gástrica y pancreática se llevó a cabo a

partir de la utilización de las principales proteasas presentes en el tracto gastrointestinal humano: pepsina (pH 1,3), quimotripsina y tripsina. Los productos derivados del clivaje proteolítico fueron analizados y filtrados según la clasificación dada por la plataforma BIOPEP-UWM, la cual determina que un compuesto es bioactivo con base en estudios *in vitro*, donde se reporta la acción biológica, en este caso antidiabética, de dichos biopéptidos. Se recopiló el número total, el valor de la concentración efectiva media (EC50) y la secuencia de péptidos bioactivos obtenidos del sustrato analizado.

Posteriormente, se obtuvo el código de especificación de introducción lineal molecular simplificada (SMILES) para los biopéptidos antidiabéticos, permitiendo el cálculo estimado de parámetros como la absorción gastrointestinal, biodisponibilidad, tasa de aclaramiento renal e identificación de posibles blancos moleculares, mediante plataformas de biología computacional.

Por medio del estudio de la absorción gastrointestinal, se realizó la selección de los biopéptidos antidiabéticos con mayor probabilidad de alcanzar la circulación sistémica luego de su ingesta en la dieta. El análisis de la probabilidad de absorción se realizó a partir de dos filtros (SwissADME y ADME/T Lab 2.0). Inicialmente, los biopéptidos antidiabéticos obtenidos de la digestión de proteínas lácteas fueron sometidos a un análisis de probabilidad de absorción en la plataforma SwissADME (6), donde fueron clasificados como moléculas de "alta" o "baja" absorción. Consiguientemente, para aquellos biopéptidos clasificados como "altamente absorbibles", se determinó la probabilidad de alcanzar una absorción gastrointestinal mayor al 30% mediante la plataforma ADME/T Lab 2.0 (7). El análisis posterior se realizó únicamente para los biopéptidos "altamente absorbibles" y con una probabilidad > 98% de alcanzar una absorción gastrointestinal superior al 30%.

En la plataforma ADME/T Lab 2.0 se realizó el cálculo estimado de la probabilidad del compuesto de alcanzar valores de biodisponibilidad superiores al 30% y se estudió la excreción a partir de la estimación de la tasa de aclaramiento renal. Finalmente, se abordó el

perfil bioactivo multifuncional de los biopéptidos mediante la determinación de los posibles blancos moleculares a partir del análisis en la plataforma SwissTargetPrediction (8).

El abordaje general empleado para el estudio de los péptidos bioactivos se ilustra en la figura 1.

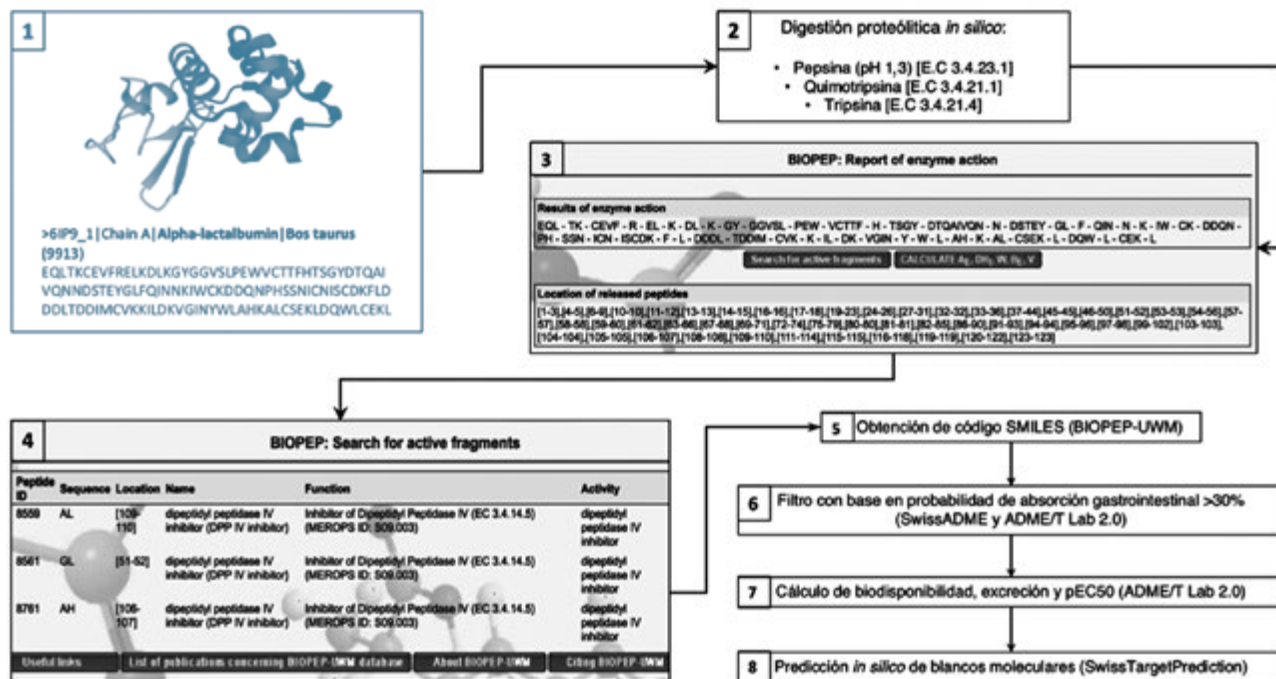


Figura 1. Flujograma del análisis computacional de liberación de péptidos bioactivos.

Ejemplo de la α -lactoalbúmina que no ilustra la totalidad de los biopéptidos resultantes

Notas aclaratorias: [1] obtención de la secuencia de aminoácidos constituyentes de la proteína. Aminoácidos representados en nomenclatura de una sola letra. [2] Digestión *in silico* catalizada por pepsina, tripsina y quimotripsina. [3] Puntos de clivaje y productos derivados de la digestión proteolítica. [4] Reporte de la actividad y localización en la secuencia de los biopéptidos resultantes. [5] Obtención de código de especificación de introducción lineal molecular simplificada (SMILES). [6] Análisis de la probabilidad de alcanzar una absorción gastrointestinal > 30%. [7] Cálculo de la biodisponibilidad y excreción estimada y reporte de la concentración efectiva media (EC50). [8] Evaluación de posibles blancos moleculares por análisis de afinidad.

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Los péptidos resultantes de la digestión de las proteínas lácteas reportaron actividades biológicas diversas. En concordancia con el objetivo de este estudio, se seleccionaron aquellos péptidos bioactivos con acciones biológicas involucradas

en la fisiopatología de la DM2. Así, se obtuvo un total 51 péptidos bioactivos inhibidores de la DPP-IV (iDPP-IV). En la tabla 1 se presenta la secuencia de los biopéptidos obtenidos de las isoformas de las caseínas y seroproteínas de la leche de las cinco especies estudiadas.

Tabla 1. Biopéptidos iDPP-IV resultantes de la digestión enzimática de caseínas y seroproteínas

Proteínas lácteas	Secuencia de los biopéptidos inhibidores de DPP-IV				
	Bovino	Oveja	Cabra	Búfalo	Humano
α S1-caseína	EK, VPL, AY, GY, IL, PK, QF, QL, SK, VN, PL	AY, GY, IL, PK, QF, QL, SK, PL, IN	GL, AY, GY, IL, PK, QF, QL, SK, PL, IN	VPL, AY, GY, IL, PK, QF, QL, PL	EK, IL, PK, QL, PL, QW, PY, QY, EY, QN, SH
α S2-caseína	AL, VR, QF, SK, TK, EH, PW, QH, QY, TM	EK, AL, VR, QF, SK, TK, EH, PW, QY, AW, TN	EK, AL, VR, QF, SK, PY, TK, EH, PW, QY, AW, TN	AL, VR, QF, SK, TK, EH, PW, QY, TM, TN, TW	-
β -caseína	AL, SL, VL, IL, PK, PL, IN, IH, PF, TL, VK, VY, TK	AL, SL, VL, IL, PK, PL, IN, IH, PF, TL, VK, VY, TK	SL, VL, IL, PK, PL, IN, IH, PF, TL, VK, VY, TK	AL, SL, VL, IL, PK, PL, IN, IH, PF, TL, VK, VY, TK	AL, VL, IL, PL, PF, VK, TK, VM, GF
κ -caseína	AL, VL, IPIQY, QF, IN, PF, TL, PH, QW, SF, PY	AL, VL, IPI, QF, IN, PF, TL, PH, QW, SF, PY, PN	AL, VL, IPI, QF, IN, PF, TL, PH, QW, SF, PY, PN	AL, VL, IPIQY, QF, IN, PF, TL, PH, QW, SF, PY, PN, TR	AL, PF, TL, PH, SF, PY, PN
β -lactoglobulina	EK, GL, AL, SL, VL, VR, IPAVF, VY, TK, IR, PM	EK, GL, AL, SL, VL, VR, IPAVF, VY, TK, IR, PM, AF	EK, GL, AL, SL, VL, VR, IPAVF, VY, TK, IR, PM, AF	EK, GL, AL, SL, VL, VR, IPAVF, VY, SF, TK, IR, PM	-
α -lactoalbúmina	GL, AL, GY, IL, PH, SF, AH, IW, TK	GL, AL, IL, PH, SF, AH, IW, TK	GL, AL, IL, PH, SF, AH, IW, TK	GL, AL, IL, PH, SF, AH, IW, TK	VPL, GL, AL, IL, QF, AH, TK

Notas aclaratorias: Bovino: *Bos taurus*; Oveja: *Ovis aries*; Cabra: *Capra hircus*; Búfalo: *Bubalus bubalis*; Humano: *Homo sapiens*. Abreviaciones: E: glutamato; A: alanina; R: arginina; N: asparagina; Q: glutamina; G: glicina; H: histidina; I: isoleucina; L: leucina; K: lisina; M: metionina; F: fenilalanina; P: prolina; S: serina; T: treonina; W: triptófano; Y: tirosina; V: valina. (-): Ausencia de datos referentes a la secuencia.

Fuente: elaboración propia.

Al evaluar los productos derivados de la digestión *in silico* se observó que no parecen existir diferencias nutricionales en términos de cantidad de péptidos bioactivos liberados, cuando se comparan los cinco tipos de leche. La ausencia de datos referentes a la secuencia de la α S2-caseína y la β -lactoglobulina de la leche materna dificulta la comparación cuantitativa frente a las demás isoformas, sin embargo, respecto a las proteínas lácteas analizadas, la leche materna no parece variar de los demás tipos de leche en términos de liberación de biopéptidos iDPP-IV.

Posteriormente, el análisis de probabilidad de absorción gastrointestinal resultó en 13 biopéptidos clasificados como "altamente absorbibles" en la plataforma SwissADME, y con una probabilidad mayor al 98% de alcanzar una absorción gastrointestinal > 30% según ADME/T Lab 2.0. La tabla 2 muestra las proteínas precursoras y los valores reportados de la concentración efectiva media (EC50) de inhibición de DPP-IV, biodisponibilidad y excreción de los biopéptidos absorbibles.

Tabla 2. Concentración efectiva media de inhibición, fuente dietaria, valores estimados de biodisponibilidad y excreción de los biopéptidos iDPP-IV

Biopéptido	pEC50	F ($\geq 30\%$)	Excreción ($\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	Fuente dietaria	Referencia
GL	2,58	99,90%	3,770	α S1-caseína ^[c] β -lactoglobulina ^[v, o, c, b] α -lactoalbúmina ^[v, o, c, b, h]	(9)
AL	3,05	99,90%	4,252	α S2-caseína ^[v, o, c, b] β -caseína ^[v, o, b, h] κ -caseína ^[v, o, c, b, h] β -lactoglobulina ^[v, o, c, b] α -lactoalbúmina ^[v, o, c, b, h]	(9)
SL	2,60	99,90%	4,227	α S1-caseína ^[h] β -caseína ^[v, o, c, b] β -lactoglobulina ^[v, o, c, b]	(9)
VL	4,13	99,90%	5,082	β -caseína ^[v, o, c, b, h] κ -caseína ^[v, o, c, b] β -lactoglobulina ^[v, o, c, b]	(10)
AY	–	99,90%	3,698	α S1-caseína ^[v, o, c, b]	(10)

IL	–	99,90%	5,179	α S1-caseína [v, o, c, b, h] β -caseína [v, o, c, b, h] α -lactoalbúmina [v, o, c, b, h]	(10)
IH	–	99,90%	3,538	β -caseína [v, o, c, b]	(10)
VY	–	99,70%	6,962	β -caseína [v, o, c, b] β -lactoglobulina [v, o, c, b]	(10)
AH	–	99,90%	2,467	α -lactoalbúmina [v, o, c, b, h]	(10)
IW	–	99,80%	3,978	α -lactoalbúmina [v, o, c, b]	(10)
AW	–	99,80%	3,172	α S2-caseína [o, c]	(11)
TW	4,08	99,80%	6,102	α S2-caseína ^[b]	(10)
VM	–	99,90%	4,453	β -caseína ^[h]	(10)

Notas aclaratorias: superíndice [] indica la especie de la proteína precursora de la cual se obtiene el biopéptido: [v]: bovino; [o]: oveja; [c]: cabra; [b]: búfalo; [h]: humano. pEC50: –Log de la concentración efectiva media de inhibición de DPP-IV; F($\geq 30\%$): probabilidad de biodisponibilidad mayor al 30%.

Abreviaciones: G: glicina; L: leucina; A: alanina; S: serina; V: valina; Y: tirosina; I: isoleucina; H: histidina; W: triptófano; T: treonina. (–): Ausencia de datos referentes al valor de pEC50.

Fuente: elaboración propia.

Los resultados obtenidos revelan que los péptidos bioactivos iDPP-IV tienen una probabilidad promedio de $99,860 \pm 0,002\%$ de alcanzar un valor de biodisponibilidad superior al 30%. La excreción, evaluada a partir del cálculo estimado de la tasa de aclaramiento renal, reporta un valor promedio de $4,375 \pm 0,336 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$.

De los biopéptidos iDPP-IV con mayor probabilidad de absorción gastrointestinal, seis muestran ser producto de la digestión de proteínas presentes en la leche de las cinco especies. Por su parte, los biopéptidos AY (Ala-Tyr), IH (Ile-His), VY (Val-Tyr) e IW (Ile-Trp) se obtienen de las proteínas en la leche de todos los organismos, exceptuando la leche materna. Por otro lado, el dipéptido VM (Val-Met) se produce

de forma exclusiva a partir de la digestión de la isoforma de la β -caseína de la especie humana. El biopéptido AW (Ala-Trp) muestra ser producto de la digestión de la isoforma de la α S2-caseína de la oveja y la cabra únicamente, mientras que la liberación del biopéptido TW (Thr-Trp) se da de forma exclusiva a partir de la isoforma presente en la leche de búfalo.

Finalmente, el análisis *in silico* de los blancos moleculares y el porcentaje de inhibición de proteasas se presenta en la tabla 3. Como se ilustra, el porcentaje de inhibición de proteasas representa la afinidad de los biopéptidos por enzimas con acción específica de hidrólisis de enlaces peptídicos. El valor promedio reportado por los trece biopéptidos iDPP-IV fue de $50,81 \pm 0,03\%$.

Tabla 3. Blancos moleculares y porcentaje de inhibición de proteasas

Biopéptido	*Blancos moleculares de mayor afinidad			Porcentaje de inhibición de proteasas ($\pm 0,05$)
	Proteína 1	Proteína 2	Proteína 3	
GL	COX-2	HLA-A3	DPP-IV	46,75 %
AL	COX-2	DPP-IV	Neprilisina	53,30 %
SL	COX-2	DPP-IV	ACE	46,70 %
VL	Calpaína-I	ACE	DPP-IV	66,75 %
AY	ACE	Neprilisina	Calpaína-I	40,05 %
IL	ACE	Calpaína-I	DPP-IV	60,00 %
IH	ATII-R	Aminopeptidasa	Carboxipeptidasa B2	60,05 %
VY	ACE	Calpaína-I	Neprilisina	56,70 %
AH	Carboxipeptidasa B2	ATII-R	Enzima degradadora de insulina	46,75 %
IW	ACE	ET-B	DPP-IV	56,75 %
AW	ACE	Calpaína-I	DPP-IV	53,30 %
TW	ACE	DPP-IV	ET-A	40,05 %
VM	HLA-A3	Neprilisina	Calpaína-I	33,35 %

Notas aclaratorias: abreviaciones: G: glicina; L: leucina; A: alanina; S: serina; V: valina; Y: tirosina; I: isoleucina; H: histidina; W: triptófano; T: treonina; COX-2: ciclooxigenasa-2; HLA-A3: antígeno leucocitario humano-A3; DPP-IV: dipeptidil peptidasa-IV; ACE: enzima convertidora de angiotensina; ATII-R: receptor de angiotensina II; ET-B: receptor de endotelina B; ET-A: receptor de endotelina A.

*Blancos moleculares organizados de mayor a menor afinidad.

Fuente: elaboración propia.

Los resultados permitieron evidenciar 12 blancos moleculares de alta afinidad, de los cuales dos, DPP-IV y calpaína-I, se encuentran involucrados en la fisiopatología de la DM2. Los

hallazgos adicionales revelaron una afinidad considerable por proteínas involucradas en la hipertensión, la digestión proteica y la inflamación.

Discusión

Las propiedades terapéuticas de los alimentos, comúnmente conocidas como propiedades nutraceuticas (12), han sido blanco de extensos estudios debido a sus beneficiosos efectos en el manejo de enfermedades metabólicas (13). Acquah *et al.* (14) postulan que los productos de la digestión de macronutrientes proteicos en la dieta son los responsables de las propiedades antidiabéticas de los alimentos; sin embargo, los estudios que indagan en la absorción, la excreción y el mecanismo de acción de dichos nutraceuticos son limitados e imperativos para establecer la potencial aplicación de estos nutrientes en la prevención de la DM2. La determinación de propiedades farmacológicas para los componentes bioactivos de los alimentos requiere del diseño de ensayos *in vivo* que suponen elevadas inversiones económicas. En consecuencia, las investigaciones en biología computacional, conocidas como experimentación *in silico*, surgen como una estrategia prometedora para el estudio de moléculas con potencial terapéutico (15).

Los péptidos bioactivos, o biopéptidos, son oligopéptidos liberados de la hidrólisis enzimática durante la digestión gastrointestinal de las proteínas que proporcionan beneficios adicionales para la salud, además del valor nutricional básico inherente a los alimentos (16–18). Dentro de los mecanismos antidiabéticos descritos para algunos biopéptidos se incluyen la protección de las células β pancreáticas, el incremento de la secreción de insulina estimulada por glucosa y la inhibición de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) y, por lo tanto, de la degradación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) (14, 19). En concordancia, y como se presenta en la figura 2, los resultados de la presente investigación sugieren que la absorción gastrointestinal de biopéptidos iDPP-IV y la subsecuente potenciación del efecto incretina son importantes mecanismos subyacentes a las propiedades antidiabéticas de las proteínas lácteas.

De acuerdo con Hidayat *et al.* (4), las propiedades protectoras de la leche en el desarrollo de DM2 se presentan en una relación

dosis-respuesta, de forma tal que, a mayor consumo de leche, menor riesgo. Así, conocer la variación en los valores de la concentración efectiva media (EC50) de inhibición de DPP-IV que exhiben los biopéptidos permitiría aproximarse a la relación directa entre la cantidad de leche consumida y la reducción del riesgo de DM2. Los hallazgos reportados en estudios previos ponen en evidencia el perfil bioactivo de las proteínas lácteas (20), no obstante, carecen de una descripción de la potencia de inhibición de DPP-IV y de las características de absorción y excreción que facilitan la comparación con medicamentos empleados en la farmacoterapia actual. Keller *et al.* (21) determinaron para la sitagliptina un efecto terapéutico con un pEC50 cercano a 7,52, a partir del cual se infiere que los biopéptidos, al exhibir valores de pEC50 considerablemente menores, carecen de la potencia inhibitoria de los fármacos iDPP-IV.

Resulta relevante destacar que los compuestos iDPP-IV derivados de la digestión de las proteínas lácteas son en su mayoría dipéptidos y, dada la limitada capacidad de los enterocitos para transportar péptidos de longitud superior a tres aminoácidos (18), propiedades como el tamaño molecular y la secuencia de aminoácidos constituyentes permiten pensar que la absorción de los biopéptidos en el tracto gastrointestinal es una vía factible de administración de dichos nutraceuticos. Por otro lado, las secuencias de los dipéptidos iDPP-IV resultan ser inespecíficas y potencialmente comunes a más de un tipo de alimento proteico y, aunque la frecuencia de liberación y la cantidad de biopéptidos varía de una proteína a otra (17), es válido pensar que algunos de los biopéptidos iDPP-IV estudiados podrían ser también producto de la digestión de alguna otra proteína dietaria que no fuese de origen lácteo.

De acuerdo con los resultados hallados en el presente estudio, los biopéptidos iDPP-IV exhiben una elevada probabilidad de alcanzar una biodisponibilidad superior al 30%, sin embargo se desconoce si estos lograsen aproximarse al valor de la sitagliptina, para la cual se ha determinado una biodisponibilidad cercana al 87% tras la administración oral (22). Evaluar la fracción exacta de los biopéptidos que alcanzan

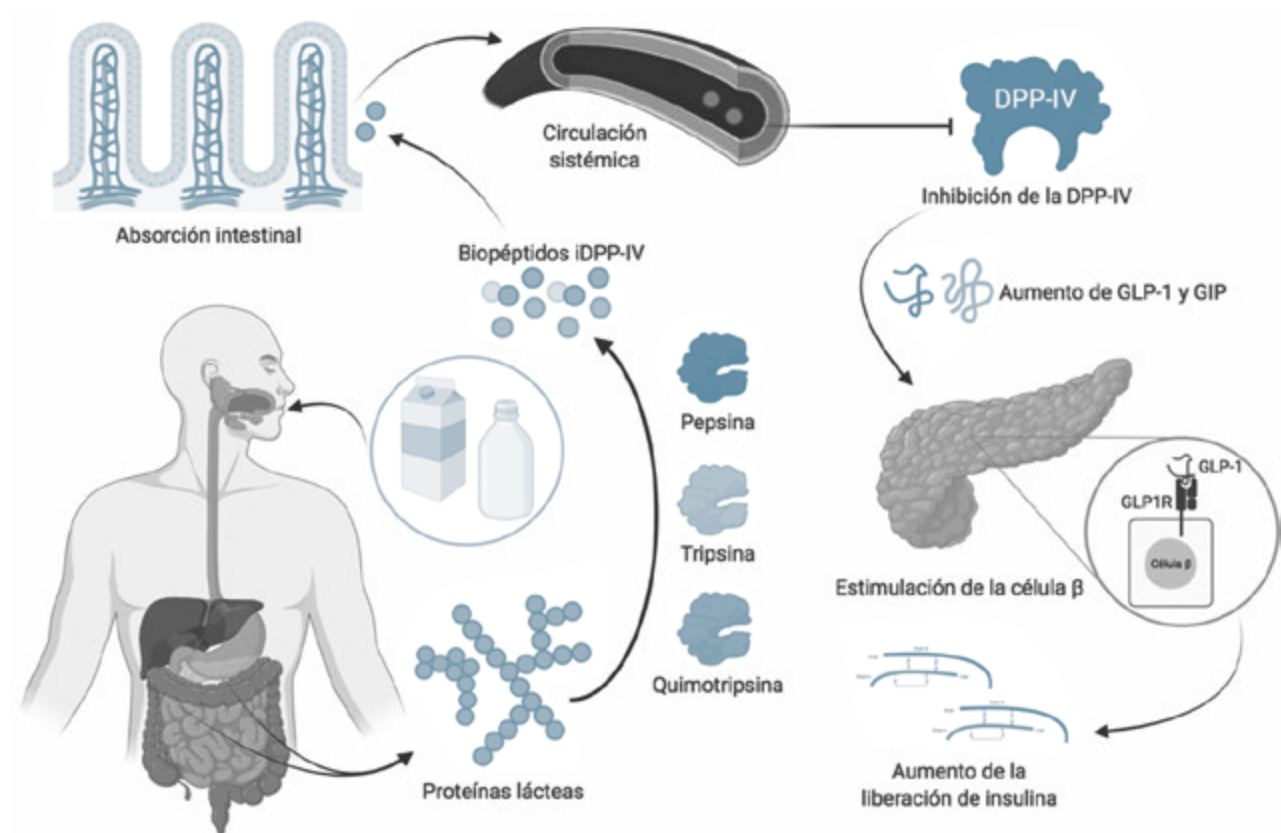


Figura 2. Obtención dietaria y actividad biológica de los biopéptidos inhibidores de DPP-IV como mecanismo subyacente a las propiedades antidiabéticas de los lácteos

Notas aclaratorias: Abreviaciones: iDPP-IV: inhibidor de la dipeptidil-peptidasa IV; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; GLP1R: receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GIP: péptido insulínico dependiente de glucosa.

Fuente: elaboración propia.

la circulación sistémica luego de una ingesta oral requiere de estudios más extensos. Por otra parte, la tasa de aclaramiento renal reportada para la sitagliptina corresponde a un valor aproximado de $5,052 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (23), de forma que posee una tasa de excreción similar, no obstante mayor, al promedio de aclaramiento de los péptidos bioactivos iDPP-IV ($4,375 \pm 0,336 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Los estudios que evalúan las propiedades nutraceuticas de los macronutrientes proteicos han permitido evidenciar que los péptidos bioactivos exhiben una indudable afinidad por un amplio espectro de proteínas involucradas en diversas vías de señalización celular (24). La evaluación de los posibles blancos moleculares resulta, por lo

tanto, pertinente para analizar el perfil bioactivo de los productos derivados de la digestión de las proteínas lácteas. En nuestro estudio, seis de los biopéptidos con alta probabilidad de absorción gastrointestinal reportaron una importante afinidad de inhibición por la calpaína-I. Esta enzima citosólica pertenece a la familia de las proteasas Ca^{2+} -dependientes que están involucradas en la regulación de numerosos procesos como la exocitosis vesicular, la proliferación y la muerte celular (25). A su vez, la calpaína-I desencadena una proteólisis exacerbada en respuesta a las alteraciones homeostáticas del calcio que tienen lugar en la DM2 (25), conduciendo a fenómenos de degradación intracelular de proteínas que se han evidenciado, por ejemplo, en la nefropatía

diabética (26). Pese a que estos hallazgos resultan de un abordaje netamente *in silico*, dicha afinidad sugiere un mecanismo adicional mediante el cual los biopéptidos ejercen sus acciones antidiabéticas en vista de que se han propuesto inhibidores de calpaína-I como agentes terapéuticos para el manejo de la DM2 (27).

Aun cuando el abordaje metodológico del presente estudio es en esencia teórico, la experimentación *in silico* ha probado tener una eficacia elevada para predecir el potencial de liberación de biopéptidos iDPP-IV a partir de proteínas ingeridas en la dieta (28, 29). Asimismo, la simulación computacional de los procesos de digestión gástrica y pancreática permiten una aproximación al potencial antidiabético de las proteínas lácteas, pues se ha observado en estudios *in vitro* un incremento significativo en la potencia inhibitoria de DPP-IV posterior a la hidrólisis por enzimas digestivas (30). Concretamente, Uchida *et al.* (31) evidenciaron que la β -lactoglobulina tratada con tripsina disminuyó significativamente los niveles de glicemia tras una prueba de tolerancia a oral a la glucosa (PTOG) en modelos murinos, posiblemente, a través de la inhibición de la DPP-IV. La β -lactoglobulina no tratada con tripsina no mostró efecto significativo alguno. Pese a que los estudios *in vivo* son escasos, los reportes existentes proveen evidencia de que los péptidos bioactivos iDPP-IV logran regular de forma importante los valores de glucosa sérica posterior a una PTOG en roedores (32); sin embargo, dilucidar el efecto de los biopéptidos iDPP-IV en la regulación glicémica y su aplicación como potenciales suplementos dietéticos para la prevención de la DM2 en el humano permanece aún sujeto a futuras investigaciones.

Conclusión

La liberación de dipéptidos y tripéptidos bioactivos a partir de la digestión gastrointestinal de las proteínas lácteas ingeridas en la dieta puede constituir un mecanismo subyacente a las propiedades antidiabéticas de los lácteos. Por acción de las principales enzimas digestivas, las proteínas lácteas liberan dipéptidos iDPP-IV que no parecen variar en cantidad entre las proteínas de las especies estudiadas. La inhibición de la

DPP-IV potenciaría el efecto incretina y sería uno de los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la glicemia posprandial mediada por el consumo de proteínas lácteas. A pesar de que los biopéptidos iDPP-IV exhiben valores menores de pEC50 en comparación a la sitagliptina, estos muestran una alta probabilidad de absorción gastrointestinal, lo que sugiere un posible efecto terapéutico que permanece aún sujeto a estudio en futuras investigaciones.

Contribución de los autores

JAB: metodología, curación de datos y análisis formal; AMGC: supervisión, validación y visualización; ambos autores contribuyeron de forma equitativa al planteamiento de la investigación, al desarrollo de la conceptualización y a la redacción del proyecto.

Declaración de fuentes de financiación

Este artículo no cuenta con financiamiento.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Referencias

- [1] Liu Y, Wang K, Maisonet M, Wang L, Zheng S. Associations of lifestyle factors (smoking, alcohol consumption, diet and physical activity) with type 2 diabetes among American adults from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2014. *J Diabetes*. 2017;9(9):846–54. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12492>
- [2] Gao D, Ning N, Wang C, Wang Y, Li Q, Meng Z, *et al.* Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: Systematic review and dose–response meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073965>
- [3] Fan M, Li Y, Wang C, Mao Z, Zhou W, Zhang L, *et al.* Dietary protein consumption

- and the risk of type 2 diabetes: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrients*. 2019;11(11):2783. <https://doi.org/10.3390/nu11112783>
- [4] Hidayat K, Du X, Shi B. Milk in the prevention and management of type 2 diabetes: The potential role of milk proteins. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(8). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3187>
- [5] Minkiewicz P, Iwaniak A, Darewicz M. BIOPEP-UWM database of bioactive peptides: Current opportunities. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5978. <https://doi.org/10.3390/ijms20235978>
- [6] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017;7(1):42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [7] Xiong G, Wu Z, Yi J, Fu L, Yang Z, Hsieh C, *et al.* ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(W1):W5–14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>
- [8] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(W1):W357–64. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [9] Nongonierma AB, Mooney C, Shields DC, FitzGerald RJ. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV and xanthine oxidase by amino acids and dipeptides. *Food Chem*. 2013 nov.;141(1):644–53. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.02.115>
- [10] Lan VT, Ito K, Ohno M, Motoyama T, Ito S, Kawarasaki Y. Analyzing a dipeptide library to identify human dipeptidyl peptidase IV inhibitor. *Food Chem*. 2015;175:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.131>
- [11] Nongonierma AB, Mooney C, Shields DC, FitzGerald RJ. In silico approaches to predict the potential of milk protein-derived peptides as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors. *Peptides*. 2014;57:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.04.018>
- [12] Sachdeva V, Roy A, Bharadvaja N. Current prospects of nutraceuticals: A review. *CPB*. 2020;21(10):884–96. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200130113441>
- [13] Premi M, Bansal V. Nutraceuticals for management of metabolic disorders. En: Hussain A, Behl S, editores. *Treating endocrine and metabolic disorders with herbal medicines*. Pensilvania, Estados Unidos: IGI Global; 2021. p. 298–320. <https://doi.org/10.4018/978-1-7998-4808-0.ch013>
- [14] Acquah C, Dzuovor CK, Tosh S, Agyei D. Anti-diabetic effects of bioactive peptides: recent advances and clinical implications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;1–14. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1851168>
- [15] Andrade EL, Bento AF, Cavalli J, Oliveira SK, Freitas CS, Marcon R, *et al.* Non-clinical studies required for new drug development – Part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(11):e5644. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20165644>
- [16] Acquah C, Chan YW, Pan S, Agyei D, Udenigwe CC. Structure-informed separation of bioactive peptides. *J Food Biochem*. 2019;43(1):e12765. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12765>
- [17] Agyei D, Pan S, Acquah C, Danquah MK. Bioactivity profiling of peptides from food proteins. En: Grumezescu AM, Holban AM, editores. *Handbook of Food Bioengineering, soft chemistry and food fermentation*. Estados Unidos: Academic Press; 2017. p. 49–77. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811412-4.00003-5>
- [18] Sun X, Udenigwe CC. Chemistry and biofunctional significance of bioactive

- peptide interactions with food and gut components. *J Agric Food Chem.* 2020;68(46):12972–7. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b07559>
- [19] Patil P, Mandal S, Tomar SK, Anand S. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *Eur J Nutr.* 2015;54(6):863–80. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0974-2>
- [20] Barrero JA, Cruz CM, Casallas J, Vásquez JS. Evaluación in silico de péptidos bioactivos derivados de la digestión de proteínas presentes en la leche de bovino (*B.taurus*), oveja (*O.aries*), cabra (*C.hircus*) y búfalo (*B.bubalis*). *Tecnológicas.* 2020;50(24). <https://doi.org/10.22430/22565337.1731>
- [21] Keller F, Hartmann B, Czock D. Time of effect duration and administration interval for sitagliptin in patients with kidney failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;39(2):77–85. <https://doi.org/10.1007/s13318-013-0164-7>
- [22] Richter B. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *VHRM.* 2008;4:753–68. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S1707>
- [23] Herman G, Stevens C, Vandyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: Results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(6):675–88. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.09.002>
- [24] Iwaniak A, Minkiewicz P, Darewicz M, Hryniewicz M. Food protein-originating peptides as tastants – Physiological, technological, sensory, and bioinformatic approaches. *Food Res Int.* 2016;89:27–38. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.08.010>
- [25] Wan TT, Li X, Sun YM, Li YB, Su Y. Role of the calpain on the development of diabetes *mellitus* and its chronic complications. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:187–90. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.08.008>
- [26] Covington MD, Schnellmann RG. Chronic high glucose downregulates mitochondrial calpain 10 and contributes to renal cell death and diabetes-induced renal injury. *Kidney Int.* 2012;81(4):391–400. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.356>
- [27] Dókus LE, Yousef M, Bánóczy Z. Modulators of calpain activity: inhibitors and activators as potential drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2020;15(4):471–86. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1722638>
- [28] Wang TY, Hsieh CH, Hung CC, Jao CL, Lin PY, Hsieh YL, *et al.* A study to evaluate the potential of an in silico approach for predicting dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity in vitro of protein hydrolysates. *Food Chem.* 2017;234:431–8. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.035>
- [29] Hsieh CH, Wang TY, Hung CC, Jao CL, Hsieh YL, Wu SX, *et al.* In silico, in vitro and in vivo analyses of dipeptidyl peptidase IV inhibitory activity and the antidiabetic effect of sodium caseinate hydrolysate. *Food Funct.* 2016;7(2):1122–8. <https://doi.org/10.1039/C5FO01324K>
- [30] Nongonierma AB, Lalmahomed M, Paoletta S, FitzGerald RJ. Milk protein isolate (MPI) as a source of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory peptides. *Food Chem.* 2017;231:202–11. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.03.123>
- [31] Uchida M, Ohshiba Y, Mogami O. Novel dipeptidyl peptidase-4-inhibiting peptide derived from β -lactoglobulin. *J Pharmacol Sci.* 2011;117(1):63–6. <https://doi.org/10.1254/jphs.11089SC>
- [32] Uenishi H, Kabuki T, Seto Y, Serizawa A, Nakajima H. Isolation and identification of casein-derived dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4)-inhibitory peptide LPQNIPPL from gouda-type cheese and its effect on plasma glucose in rats. *Int Dairy J.* 2012;22(1):24–30. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.08.002>

RENUÉVATE

[illegible]

MATERIAL DIRIGIDO AL CUERPO MÉDICO

Original Article

Characterizing the Burden of Uncontrolled Acromegaly – A Description of Real-world Patient Characteristics in Colombia

Alin Abreu¹, Alejandro Román-González², Henry Tovar³, Kariluz Maestre⁴,
Carlos Alfonso Builes-Barrera², Edgard Nessim¹, Daniel Herrera⁴, William Rojas³

¹Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

²Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³Hospital de San José, Bogotá, Colombia

⁴Novartis de Colombia, Colombia

How to cite this article: Abreu A, Román-González A, Tovar H, Maestre K, Builes-Barrera CA, Nessim E, *et al.* Characterizing the Burden of Uncontrolled Acromegaly – A Description of Real-world Patient Characteristics in Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e678. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.678>

Submission date: 6/September/2021 **Acceptance date:** 2/February/2022 **Published online:** 2/March/2022

Abstract

Objective: To describe the epidemiology and clinical characteristics relative to biochemical and disease control after treatment initiation in patients with acromegaly in Colombia.

Methods: A retrospective chart review of newly diagnosed acromegaly patients who initiated medical treatment at referral health institutions in Colombia. Patients with controlled vs. uncontrolled disease were analyzed, including comorbidities and treatment patterns. In addition, patients receiving somatostatin analogs (SSAs) as first-line treatment (SSA cohort) were compared with those receiving other medical therapy (non-SSA cohort).

Results: Data obtained from medical records of 53 patients showed a mean age of 49 years (SD 13.31) and a female preponderance (33 [62.26%]). After one year of treatment, ten (18.9%) patients from the SSA cohort achieved complete biochemical control, showing significantly lower levels of median growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) vs. 43 (81.1%) patients from the uncontrolled group ($p = 0.0010$ and $p = 0.0001$, respectively). During follow-up, acromegaly-related comorbidities were higher in patients with uncontrolled disease and the non-SSA group vs. the controlled group. Similarly, the percentage of physician visits was lower in the controlled ($n = 4/10$, 40.0%) vs. uncontrolled ($n = 31/43$, 72.0%) group and in the SSA ($n = 24/38$, 63.2%) vs. non-SSA ($n = 11/15$, 73.3%) cohort.

Conclusion: In patients with acromegaly receiving medical therapy, GH and IGF-1 levels tended to decline over time with SSAs. Lower frequency of comorbidities and use of healthcare resources were associated with controlled acromegaly. Optimizing disease control with adequate patient follow-up and drug treatment may improve clinical outcomes and promote efficient use of healthcare resources.

Keywords: Acromegaly, somatostatin analogs, growth hormone, insulin growth factor-1, Colombia

Highlights

- Patients with controlled acromegaly have fewer complications and less use of healthcare resources
- The rate of acromegaly disease control with medical therapy is low
- Optimizing disease control may improve clinical outcomes

Corresponding Author: William Rojas Garcia, Department of Endocrinology, Hospital de San José, Bogotá, Colombia. E-mail: wrojas@fucsalud.edu.co

Carga de la enfermedad en pacientes con acromegalia no controlada. Una descripción de las características del mundo real de pacientes colombianos

Resumen

Objetivo: describir la epidemiología y las características clínicas relacionadas con el control bioquímico de la enfermedad en pacientes con acromegalia en Colombia

Métodos: revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con diagnóstico nuevo de acromegalia tratados medicamente en instituciones de salud de referencia en Colombia. Se analizaron pacientes controlados vs. no controlados, incluidas comorbilidades y patrones de tratamiento. Adicionalmente, se compararon pacientes que recibieron análogos de somatostatina como primera línea de tratamiento médicos vs. pacientes que recibieron otros tipos de tratamientos médicos.

Resultados: se obtuvieron informes médicos de 53 pacientes con una edad promedio de 49 años (DE 13.31), con predominio del sexo femenino (33 [62.26%]). Luego de un año de tratamiento, diez (18.9%) pacientes de la cohorte de análogos de somatostatina tenían control bioquímico completo de la enfermedad, con una mediana de GH e IGF1 más bajas comparado con el grupo no controlado ($p = 0.0010$ y $p = 0.0001$, respectivamente). Durante el seguimiento, las comorbilidades relacionadas con la acromegalia fueron más frecuentes en pacientes con enfermedad no controlada y en el grupo sin análogos de somatostatina vs. el grupo controlado. Las visitas médicas fueron menos frecuentes en el grupo controlado ($n = 4/10$, 40.0%) vs. el no controlado ($n = 31/43$, 72.0%), lo mismo que en el grupo con análogos ($n = 24/38$, 63.2%) que el grupo sin análogos ($n = 11/15$, 73.3%).

Conclusión: en pacientes con acromegalia tratados medicamente, la GH y la IGF tienden a bajar con el tiempo con el uso de análogos de somatostatina. En los pacientes con control de la enfermedad hay menor frecuencia de comorbilidades y uso de recursos de salud. Optimizar el control bioquímico con un seguimiento y tratamiento farmacológico apropiados puede mejorar desenlaces crónicos y promover un uso eficiente de los recursos de salud.

Palabras clave: acromegalia, análogos de somatostatina, hormona de crecimiento, Colombia, factor de crecimiento similar a la insulina-1

Destacados

- Los pacientes con acromegalia controlada tienen menos complicaciones y usan menos los recursos de atención médica.
- La tasa de control de la enfermedad de acromegalia con terapia médica es baja.
- La optimización del control de la enfermedad puede mejorar los resultados clínicos.

Introduction

Acromegaly is caused by a pituitary adenoma in most cases. The disease is associated with symptoms and complications such as acral and soft tissue enlargement, joint pain, heart failure, respiratory distress, obstructive sleep apnea, diabetes mellitus, hypertension, hypopituitarism, and visual field defects (1, 2). The incidence of the disease is estimated to be 3–4 cases per million per year, with an occurrence rate of 40–100 people per million (3, 4). The prevalence of acromegaly in Colombia has not been documented, but according to the Registry of Health Services Provision, reported in the Colombian Social

Protection Information System SISPRO, the frequency has been established as 170–300 new cases per year (5). The prevalence rate of acromegaly shows a female dominance (0.56 and 0.42 per 100 people each in females and males, respectively) (6). The most common comorbidities associated with acromegaly are those related to the cardiovascular system (2), followed by musculoskeletal, respiratory, and endocrine/metabolic systems (7, 8).

Acromegaly is frequently reported in the elderly and includes a long undiagnosed period. Its insidious onset leads to a significant delay in diagnosis, contributing to a difference of more than five years from the mean age of occurrence (32 years) to the mean age of diagnosis (40–45

years) (9). Once confirmed, obtaining biochemical remission requires surgical management, medical therapy, and radiotherapy. Although surgery remains the first-line therapy for acromegaly, pharmacological therapy could also aid in treating the disease, especially in patients with macroadenomas, as they have been associated with lower rates of surgical cure. Establishing appropriate medical control is a significant treatment factor in managing acromegaly, which may consequently lower morbidity and mortality (10–14).

According to the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines published in 2014, the use of either somatostatin analogs (SSAs); dopamine agonists (DAs), such as cabergoline; or somatostatin receptor ligands is indicated as medical therapy for patients with acromegaly across several stages of the disease (15).

Optimal management of acromegaly includes biochemical control (growth hormone [GH] level $< 2.5 \mu\text{g/L}$ and normal standardized insulin-like growth factor-1 [IGF-1]) and control of tumor growth (which may be independent of biochemical control) along with comprehensive treatment of associated symptoms and comorbidities. Therefore, control and remission of acromegaly are defined mainly in terms of specific biochemical targets (GH and IGF-1 levels), as they predict or correlate with symptoms, comorbidities, and mortality (16).

This study aimed to provide real-world information regarding the epidemiology and characteristics of patients with acromegaly undergoing medical treatment in Colombia.

Methods

This observational, retrospective chart review study evaluated newly diagnosed patients with acromegaly from January 2005 to December 2015 at referral health institutions in Colombia (Bogota, Cali, and Medellin). The study was approved by the local ethics committee and conducted following Good Clinical Practice guidelines. Patient records were collected from the clinical sites as per feasibility assessments conducted by the clinical experts.

Inclusion and exclusion criteria

Records from patients aged ≥ 18 years newly diagnosed with acromegaly from January 2005 to December 2015 who initiated medical treatment for acromegaly were included. Patients could have received other non-medical therapies, such as pituitary surgery or radiotherapy, if diagnosed during the observation period (January 2005 to December 2015) and were later prescribed pharmacological treatment. All the patients had received medical treatment for acromegaly with at least 12 ± 2 months of follow-up and availability of reports for GH and IGF-1 levels.

The exclusion criteria included patients diagnosed and treated for acromegaly before the observation period and patients who did not receive any medical therapy or were without GH or IGF-1 information in their clinical records.

Data analysis

All the study variables were analyzed descriptively in controlled and uncontrolled disease subgroups, as per biochemical parameters for GH and IGF-1. In addition, the SSA (patients receiving SSAs as first-line treatment) and non-SSA (patients not receiving SSAs as first-line treatment) cohorts were defined as per medical treatment choice. Study measures included the proportion of patients falling under the controlled group (i.e., GH $< 2.5 \mu\text{g/L}$ and normal IGF-1 for age and sex) at month 12 ± 2 after treatment initiation. Comorbidities associated with acromegaly were analyzed at baseline and during the follow-up period; treatment patterns and health resource utilization were also evaluated.

Statistical analysis

The proportion of patients falling under the controlled group (GH $< 2.5 \mu\text{g/L}$ and normal standardized IGF-1 for age and sex) at month 12 ± 2 after treatment initiation was calculated. In this retrospective study in patients diagnosed with acromegaly from January 2005 to December 2015, biochemical control was defined as GH level $< 2.5 \mu\text{g/L}$ and standardized IGF-1, rather than the stringent criteria of GH level $< 1 \mu\text{g/L}$ and standardized IGF-1, as per the 2014 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines (15). The

proportion of patients with controlled vs. uncontrolled disease was summarized as number (n) and percentage along with the 95% confidence interval (CI). Additionally, subgroup analyses for all parameters were performed according to previous treatment(s), tumor type, age groups, and GH level, among others (gender, previous surgical treatments, and proportion of subjects falling under the controlled category after treatment initiation). Given the exploratory nature of this study and the expected small sample size, all study measures were analyzed descriptively, performing statistical tests as applicable according to the final data collection results. The 95% CI was calculated for the proportion of controlled disease using the Clopper–Pearson method for exact CI for a binomial proportion. The p-value was calculated using Chi-square/Fisher's exact test to assess the association between age groups and disease status (controlled and uncontrolled).

Results

Baseline characteristics

Overall, 64 patients' records were analyzed, 53 of which fulfilled all the study inclusion criteria. Eleven patients were lost to follow-up during the observation period. At diagnosis, the mean age of the enrolled population was 49.0 (SD 13.3) years. A predominance of female patients (female: 62.26%, male: 37.74%) and Hispanic/Latin American ethnicity (47 [88.68%]) was observed. More than half of the patients (30 [56.60%]) were diagnosed with acromegaly within the past five years (from 2010 to 2015), and nearly two-thirds (39 [73.58%]) were enrolled in a contributive social security health system (formal workers health plan). The mean body mass index (BMI) of the total enrolled patients was 29.0 (SD 4.50) kg/m². At baseline, most patients had high BMI values and were overweight (19 [35.85%]) or obese (14 [26.42%]). Regarding disease evolution, the median time from symptoms initiation to confirmation of acromegaly diagnosis was 5.8 (SD 6.59) years, and the median time from diagnosis to medical treatment initiation was 2.9 (SD 2.47). Thirty-eight cases (71.7%) were macroadenoma, 12 (22.6%) were microadenoma,

and in three cases (5.7%), the initial size was not available. Transsphenoidal surgery was performed on 24 (45.3%) subjects overall.

Biochemical control and treatment patterns

During the observation period (mean 3.0 years [0.05–7.82]), the reported treatment patterns included surgery, radiation therapy, SSAs, DAs, and GH receptor antagonists (GHRAs). A total of 38 (72%) patients received SSAs as first-line medical treatment (SSA cohort) (Tables 1 and 2).

Of 53 patients enrolled in the study, 28 (52.8%) had undergone surgery, of whom 24 had undergone pituitary–transsphenoidal surgery. Thirty-eight (71.7%) patients were diagnosed with macroadenomas; seven (13.21%) received radiotherapy. During the first 12 months of follow-up, most of the patients received SSAs: lanreotide (28 [52.8%]) and octreotide (26 [49.1%]), followed by cabergoline (9 [17.0%]). After 24 months, three patients received pasireotide, a second-generation SSA (Figure 1). Overall, the total patient population received an SSA at some point in their treatment, either as a first-line or second-line medical therapy.

Patients received treatment for acromegaly for an average of 2.8 years. During the follow-up period, patients received SSAs (n = 53, 100%), DAs (n = 11, 20.7%), and GHRAs (n = 1, 1.8%). Eight patients received treatment combinations of SSAs + DAs during the first year, lowering to four and three patients during years 2 and 3, respectively.

Biochemical control (GH level < 2.5 µg/L and standardized normal IGF-1 level) was achieved by 10/53 (18.9%), 4/34 (11.7%), 8/21 (38%), and 4/19 (21%) patients under medical treatment at 12 ± 2, 24 ± 2, 36 ± 2, and 48 ± 2 months, respectively (Table 3 and Figure 1). Patients with GH < 2.5 µg/L but abnormal IGF-1 levels were considered uncontrolled.

During the observation period, a higher proportion of patients remained with uncontrolled disease than the controlled disease (ratio 2–7:1), with GH ranging from 0.3 to 1.1 µg/L in the controlled group vs. 0.9 to 12.3 µg/L in the uncontrolled group. The median concentration

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics – All Enrolled (N = 53)

Statistic/Category, n (%) ^a	All Enrolled (N = 53)	SSA Cohort ^b (N = 38)
Age (years), median (range)	51.0 (21.0:69.0)	54.0 (21.0:69.0)
Sex, female	33 (62.26%)	22 (57.89%)
Race/ethnicity		
African American/Black	0 (0.00%)	0 (0.00%)
White/Caucasian	1 (1.89%)	1 (2.63%)
Hispanic/Latin American	47 (88.68%)	35 (92.11%)
Indigenous	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Other	1 (1.89%)	1 (2.63%)
Unknown	3 (5.66%)	1 (2.63%)
Health system enrollment (regime)		
Contributory	39 (73.58%)	28 (73.68%)
Subsidized	6 (11.32%)	3 (7.89%)
Private health insurance	1 (1.89%)	0 (0.00%)
Patient	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Not known	7 (13.21%)	7 (18.42%)
BMI (kg/m ²)		
<i>N</i>	39	27
Median (range)	27.5 (21.8:42.1)	27.3 (21.8:42.1)
BMI categories		
Underweight	14 (26.42%)	11 (28.95%)
Normal	6 (11.32%)	5 (13.16%)
Overweight	19 (35.85%)	16 (42.11%)
Obese	14 (26.42%)	6 (15.79%)

Abbreviations: BMI = body mass index, SSA = somatostatin analogue

Note: ^aPercentages were calculated by taking the column header as the denominator
^bSSA cohort: This set represents patients receiving SSAs as first-line medical treatment

Source: Own data.

Table 2. Disease Evolution of Acromegaly Patients at Baseline

Statistic/Category, n (%) a	All Enrolled (N = 53)	SSA Cohort (N = 38)
Year of diagnosis of acromegaly:		
2005–2009	23 (43.40%)	15 (39.47%)
2010–2015	30 (56.60%)	23 (60.53%)
Length of the observation period (years)a,		
Mean $\pm$ SD [median]	3.00 $\pm$ 2.04 [2.5]	2.90 $\pm$ 2.08 [2.2]
Range (Min:Max)	(0.05:7.82)	(0.30:7.82)
Length of the observation perioda,		
< 1 year	10 (18.87%)	7 (18.42%)
1 to < 5 years	33 (62.26%)	24 (63.16%)
5 to < 10 years	10 (18.87%)	7 (18.42%)
≥ 10 years	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Time of disease evolution (years)b, n	n = 50	n = 36
Mean $\pm$ SD [median]	5.8 $\pm$ 6.59 [4.5]	5.4 $\pm$ 6.59 [3.5]
Range (Min:Max)	(0.08:36.67)	(0.08:36.67)
Time from year of diagnosis to medical treatment initiation (years)c, n	n = 34	n = 24
Mean $\pm$ SD [median]	2.9 $\pm$ 2.47 [2.0]	3.4 $\pm$ 2.47 [2.5]
Range (Min:Max)	(1.00:8.00)	(1.00:8.00)

Notes: aLength of observation period = (last follow-up visit date–First visit date)/365.25
bTime of disease evolution (years) = time from symptoms initiation to diagnosis confirmation in years or fraction of a year cTime for medical treatment initiation (years) = year of initial medical treatment initiation–year of diagnosis of acromegaly

Source: Own data.

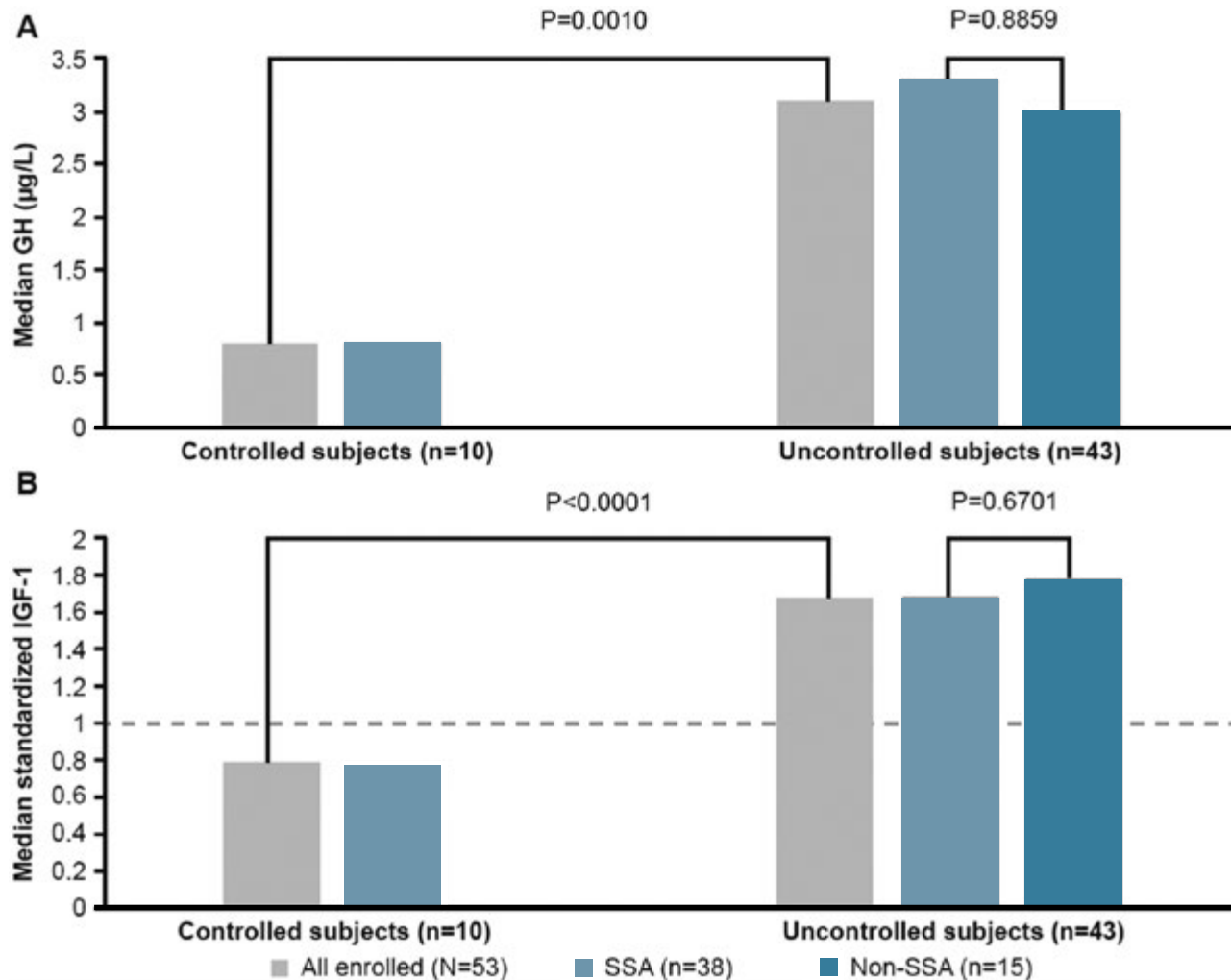


Figure 1. Biochemical Parameters in the Observed Population as per Controlled and Uncontrolled Disease A) Median GH and B) Median Standardized IGF-1

Source: Own data.

Abbreviations: GH = growth hormone; IGF-1 = insulin growth factor-1; SSA = somatostatin analogue

General Note: •Controlled disease: GH < 2.5 µg/L and standardized IGF-1

•Uncontrolled disease: GH > 2.5 µg/L or IGF-1 > ULN (upper limit of normal) age and sex-matched. Standardized IGF-1 defined as IGF-1/ULN

of GH and IGF-1 levels was significantly lower ($p < 0.05$) in the controlled group compared with the uncontrolled group (GH: 0.8 vs. 3.1 µg/L and IGF-1: 0.8 times the upper limit of normal [ULN]

vs. 1.7 times ULN); nevertheless, patients under medical treatment showed a trend toward lower GH levels, especially those receiving SSA therapy (Figure 2 and Table 3).

Table 3. Patients with Controlled Disease (GH < 2.5 µg/L and Standardized IGF-1*) and Uncontrolled Disease During the Observation Period – All Enrolled (N = 53)

Patients with GH and IGF-1 information (mean ± SD [median]), [1]	Controlled (N = 10)	Uncontrolled (N = 43)	All Enrolled (N = 53)
Month 12 ± 2 (N = 52), n	(n = 10)	(n = 42)	(n = 52)
GH (µg/L)	1.0 ± 0.73 (0.8)	6.6 ± 8.43 (3.3)	5.5 ± 7.85 (2.7)
IGF-1	0.8 ± 0.13 (0.8)	1.9 ± 0.76 (1.8)	1.6 ± 0.82 (1.6)
Month 24 ± 2 (N = 34), n	(n = 4)	(n = 30)	(n = 34)
GH (µg/L)	1.0 ± 0.77 (0.8)	3.2 ± 2.79 (2.6)	2.9 ± 2.71 (2.2)
IGF-1	0.7 ± 0.23 (0.6)	1.4 ± 0.61 (1.3)	1.3 ± 0.63 (1.1)
Month 36 ± 2 (N = 20), n	(n = 8)	(n = 12)	(n = 20)
GH (µg/L)	0.5 ± 0.48 (0.4)	3.8 ± 5.01 (3.2)	2.3 ± 3.94 (0.8)
IGF-1	0.8 ± 0.05 (0.8)	1.2 ± 0.51 (1.1)	1.0 ± 0.34 (0.8)
Month 48 ± 2 (N = 18), n	(n = 4)	(n = 14)	(n = 18)
GH (µg/L)	0.7 ± 0.61 (0.6)	4.7 ± 9.79 (0.6)	3.6 ± 8.48 (0.6)
IGF-1	0.7 ± 0.21 (0.7)	1.4 ± 0.62 (1.4)	1.2 ± 0.61 (1.0)
Month 60 ± 2 (N = 12), n	(n = 2)	(n = 10)	(n = 12)
GH (µg/L)	0.3 ± 0.14 (0.3)	2.8 ± 2.84 (2.3)	2.3 ± 2.74 (0.8)
IGF-1	0.6 ± 0.32 (0.6)	1.4 ± 0.71 (1.1)	1.1 ± 0.71 (1.0)

Abbreviations: GH = growth hormone, IGF-1 = insulin like growth factor-1, SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal

Note [1]: · Controlled disease: GH < 2.5 µg/L and standardized IGF-1.

· Uncontrolled disease: GH > 2.5 µg/L or IGF-1 > ULN (upper limit of normal) age and sex matched. *Standardized IGF-1 defined as IGF-1/ULN

Source: Own data.

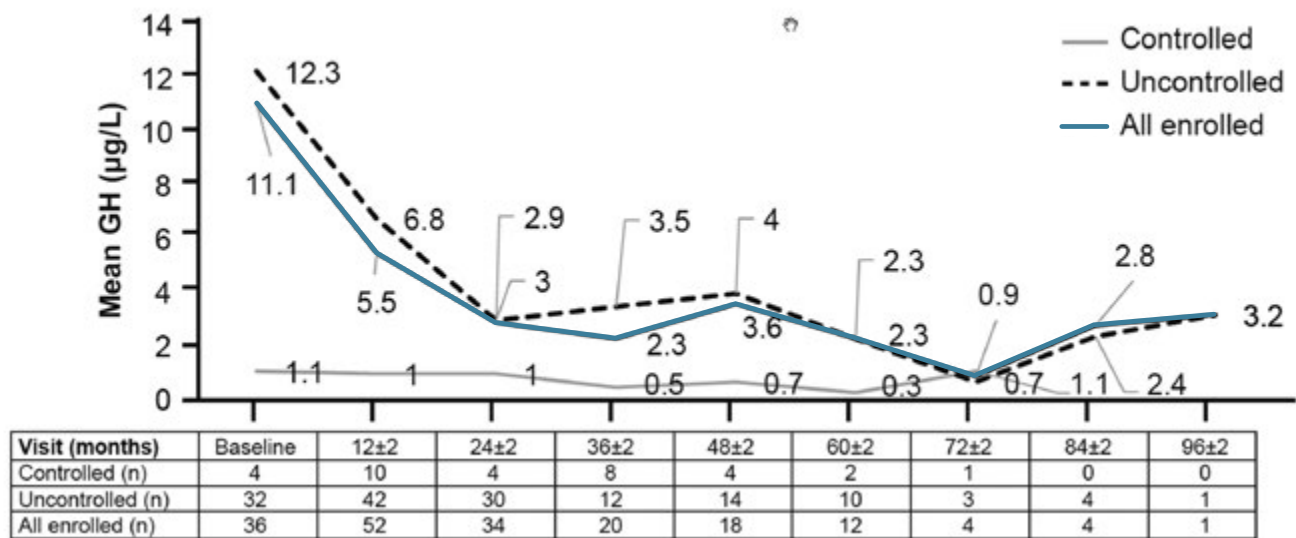


Figure 2. Mean Growth Hormone (GH) level (µg/L) in Controlled and Uncontrolled Patients during the Observation Period

Source: Own data.

Abbreviations: GH = growth hormone; IGF-1 = insulin growth factor-1

General Note: ·Controlled disease: GH < 2.5 µg/L and standardized IGF-1. ·Uncontrolled disease: GH > 2.5 µg/L or IGF-1 > ULN (upper limit of normal) age and sex-matched

Table 4. Prevalence of Comorbidities during the Follow-up Period – All Enrolled (N = 53)

Comorbidity	Proportion of subjects (%)			
	Controlled disease (N = 10)	Uncontrolled disease (N = 43)	SSA set (N = 38)	Non-SSA set (N = 15)
Skeletal	20.0	39.5	28.9	53.3
Gastrointestinal	10.0	16.3	13.2	20.0
Cardiovascular	50.0	67.4	65.8	60.0
Endocrine and metabolic system	40.0	76.7	68.4	73.3
Pulmonary system	20.0	30.2	31.6	20.0
Neoplasia	10.0	4.7	7.9	0.0
Others	60.0	65.1	52.6	93.3

Abbreviations: Non-SSA = non-somatostatin analogue; SSA = somatostatin analogue

Source: Own data.

Acromegaly-related comorbidities

A total of 45 (84.9%) patients presented with at least one comorbidity at baseline, and 15 (27%) patients had more than three comorbidities during the follow-up period. The number of patients

experiencing comorbidities was higher in the uncontrolled group compared with the controlled group. Endocrine-, cardiovascular-, skeletal-, and gastrointestinal-related comorbidities were the most frequent (Figure 3, Table 4, Supplementary Table 1).

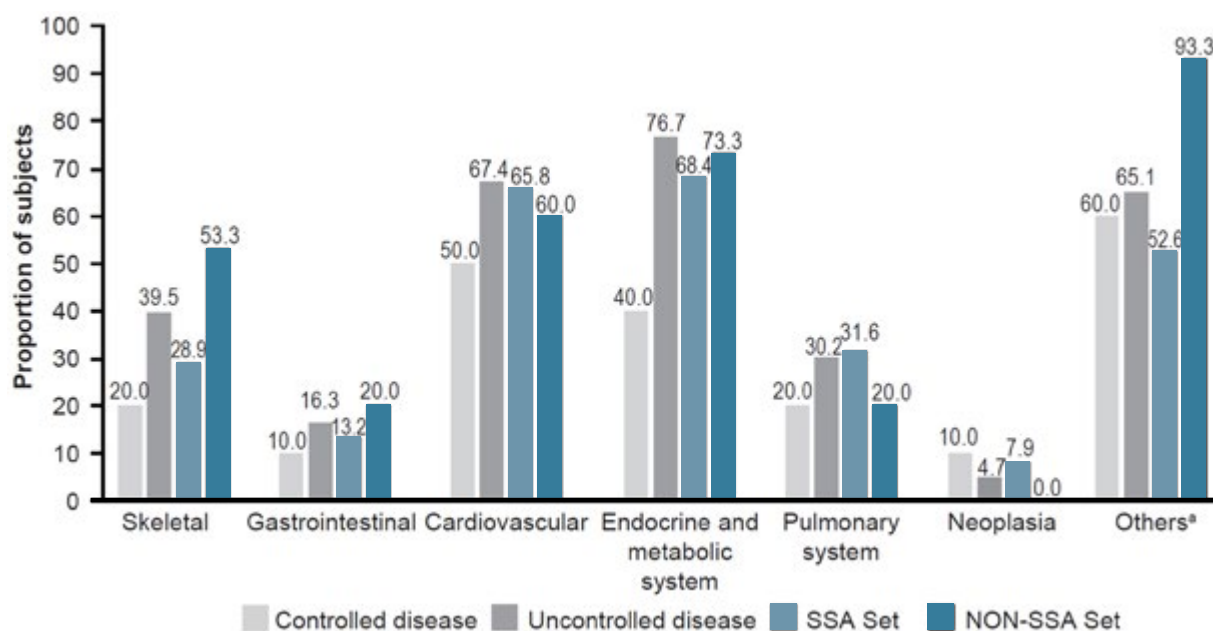


Figure 3. Prevalence of Comorbidities During the Follow-up Period – All Enrolled ($N = 53$)

aOther comorbidities reported in > 10% of patients included endocrine disorders (24.5%), musculoskeletal and connective tissue disorders, nervous system disorders (15.1% each), eye disorders, and skin and subcutaneous tissue disorders (11.3% each)

Abbreviations: Non-SSA = non-somatostatin analogue; SSA = somatostatin analogue

Source: Own data.

Supplementary Table 1. Summary of Comorbidities and symptoms at Baseline – All Enrolled ($N = 53$)

Category, n (%) [1]	All Enrolled (N = 53)		SSA Set* (N = 36)		NON-SSA Set (N = 17)	
	No. of subjects with disease condition	Associated with acromegaly	No. of subjects with disease condition	Associated with acromegaly	No. of subjects with disease condition	Associated with acromegaly
Skeletal	17(32.1)	16 (30.2)	10(27.8)	9 (25.0)	7 (41.2)	7 (41.2)
Arthropathy / Arthralgia	23(43.4)	22 (41.5)	10(27.8)	9 (25.0)	13(76.5)	13 (76.5)

	All Enrolled (N = 53)		SSA Set* (N = 36)		NON-SSA Set (N = 17)	
Category, n (%) [1]	No. of subjects with disease condition	Associated with acromegaly	No. of subjects with disease condition	Associated with acromegaly	No. of subjects with disease condition	Associated with acromegaly
Gastrointestinal	6 (11.3)	3 (5.7)	3 (8.3)	2 (5.6)	3 (17.6)	1 (5.9)
Colon polyps	7 (13.2)	3 (5.7)	3 (8.3)	2 (5.6)	4 (23.5)	1 (5.9)
Cardiovascular	28(52.8)	22 (41.5)	20(55.6)	17 (47.2)	8 (47.1)	5 (29.4)
Hypertension	26(49.1)	17 (32.1)	16(44.4)	12 (33.3)	10(58.8)	5 (29.4)
Myocardial hypertrophy	9 (17.0)	8 (15.1)	7 (19.4)	6 (16.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
Other cardiovascular diseases	4 (7.5)	3 (5.7)	3 (8.3)	2 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
Endocrine and metabolic system	33(62.3)	27 (50.9)	22(61.1)	20 (55.6)	11(64.7)	7 (41.2)
Abnormalities of the menstrual cycle	6 (11.3)	5 (9.4)	4 (11.1)	3 (8.3)	2 (11.8)	2 (11.8)
Dyslipidemia	11(20.8)	8 (15.1)	6 (16.7)	5 (13.9)	5 (29.4)	3 (17.6)
Glucose metabolism abnormality	17(32.1)	13 (24.5)	8 (22.2)	7 (19.4)	9 (52.9)	6 (35.3)
Nodular thyroid disease	15(28.3)	8 (15.1)	6 (16.7)	4 (11.1)	9 (52.9)	4 (23.5)
Obesity	23(43.4)	20 (37.7)	11(30.6)	10 (27.8)	12(70.6)	10 (58.8)
Pulmonary system	8 (15.1)	7 (13.2)	5 (13.9)	4 (11.1)	3 (17.6)	3 (17.6)
Sleep apnea	10(18.9)	9 (17.0)	5 (13.9)	4 (11.1)	5 (29.4)	5 (29.4)
Neoplasia	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malignancy	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: [1] Percentages were calculated using the column header as the denominator.

[1] Missing frequencies are represented as "0(0.0%)"

Source: Own data.

Use of medical resources

The overall percentage of visits to the physician was lower in the SSA cohort (24/38 – 63.2%) and controlled (4/10 – 40.0%) group than the non-SSA (11/15 – 73.3%) and non-controlled group (31/43

– 72.1%). Similarly, patients in the uncontrolled group reported a higher number of laboratory tests performed (40/49 patients), as well as a higher frequency of emergency room visits (4/5 patients) and hospitalizations (5/5 patients).

Discussion

This study presents the characteristics, associated comorbidities, and treatment patterns of patients with acromegaly in Colombia receiving medical therapy from 2005 to 2015. No previous real-world data have been reported in the country on the prevalence of acromegaly complications, treatment patterns, or disease control.

In the current study, the mean age at diagnosis and female predominance were in line with reports from other studies (1, 6, 17–19). Similarly, patients with higher BMI, overweight or obese with uncontrolled disease presented more frequently with acromegaly-associated comorbidities, especially cardiovascular, endocrine, and metabolic disorders. This observation supports the results from earlier studies highlighting the association of higher BMI with acromegaly-associated comorbidities (20, 21).

Overall, 52.8% of the enrolled patients had a history of pituitary surgery, which tended to be lower (66%) compared to a study conducted in Sweden (18). An earlier study reported that the cure of macroadenomas using surgical treatment is low (10–20% remission rate for invasive macroadenomas), resulting in an increase in GH levels (22). In this study, most tumor cases were reported as macroadenomas compared to microadenomas (38 vs. 12), like other study reports. In patients with macroadenomas vs. microadenoma tumors from the SSA and non-SSA cohorts, there was no significant difference in GH and IGF-1 levels at any point in time during the chart review.

In this study, patients with acromegaly had a high frequency of comorbidities (84.9%), and 27% of patients had more than three acromegaly-related comorbidities. Patients with controlled disease had lower comorbidities than those uncontrolled; this observation is also like other reports (18). The most common comorbidities associated with acromegaly in this study population were related to the endocrine and metabolic system, followed by those related to the cardiovascular system, which differs from previous studies where cardiovascular comorbidity was reported to be the most common (21, 23). Control of the

disease has been associated with improvement in acromegaly comorbidities; therefore, strict control of GH and IGF-1 is mandatory and in line with the recommendations of the current clinical guideline (15).

Biochemical control (GH level < 2.5 µg/L and standardized IGF-1) was achieved in ten (18.9%) patients after 12 months of medical treatment. All patients were from the SSA cohort. During the subsequent three-year follow-up, the number of patients did not increase (4–8 patients), which could be explained by a lack of continuity in the follow-up and thereby a lower number of patients during the follow-up periods (52 patients in year 1 vs. 19 patients in year 4). A previous clinical trial (C2305 study) in patients with newly diagnosed acromegaly demonstrated that biochemical control was achieved in 31.3% patients receiving pasireotide long-acting release (LAR) and 19.2% of patients receiving octreotide LAR at 12 months (24). In the PAOLA study that compared a second-generation SSA (pasireotide) vs. octreotide LAR in patients with persistent uncontrolled acromegaly, ten (15%) patients in the pasireotide 40 mg group and 13 (20%) in the pasireotide 60 mg group achieved biochemical control, compared with no patients who continued octreotide/lanreotide at 24 weeks (25). In the current study, biochemical control was lower than in the C2305 and PAOLA global studies (24, 25). However, the interpretation must be made with caution due to the observational nature of this study; biochemical control was reported overall, for SSA or non-SSA cohorts rather than individual drugs.

In a study conducted on 554 patients with acromegaly in Germany, an increase in the percentage of patients with GH < 2.5 µg/L and normal IGF-1 levels was reported in the SSA cohort. However, there was no significant difference between short-acting octreotide (GH > 2.5 µg/L in 39.4% and IGF-1 normal in 30.4%) and octreotide LAR (GH > 2.5 µg/L in 32.0% and IGF-1 normal in 31.9%) (25). Similarly, in the present study, the proportion of patients with controlled GH and standardized IGF-1 levels, in combination and individually, was higher in the SSA cohort than in the non-SSA cohort.

SSAs were widely used as all patients were treated with first- or second-generation SSAs at any point during the observation period. DAs were used by eleven (16.9%) patients and GHRAs by one (1.8%), which tended to be lower than in the study in Sweden (20% and 10% patients, respectively). The most common first-line treatment was surgery (60%), followed by SSAs (21%) and DAs (14%) (18). Acromegaly treatment was used for an average of 2.8 years. Eight patients received treatment combinations of SSAs + DAs during the first year, lowering to four and three patients during years 2 and 3, respectively. These treatment patterns are in line with current clinical guidelines.

The mortality rate in patients with active acromegaly is 2–4 times higher than in the general population; as disease control improves, the mortality due to acromegaly and associated comorbidities decreases (27, 28). No death was reported in the present study compared with previous data presenting lower death rates in controlled acromegaly patients (1, 22), which could be associated with shorter follow-up timelines.

This study showed a higher frequency of medical services (physician visits, laboratory tests, and hospitalization) in patients with uncontrolled disease compared to those with controlled disease, which is in line with other economic studies where acromegaly management was approximately 1.6 times more expensive (29). Although healthcare costs were not calculated in the present study, we found that patients with controlled acromegaly had fewer physician visits and laboratory tests. Further, the incidence of hospitalization was reported in more than 10% of the population from the uncontrolled group.

Thus, optimizing disease control with proper drug treatment, for both the disease and associated comorbidities, in patients with acromegaly may improve clinical outcomes and decrease health check-up visits. This may reduce the direct and indirect costs of acromegaly treatment and potentially improve the effectiveness of acromegaly management.

The most common complications in our cohort were hypertension (49.1%), obesity (43.4%),

and arthralgia (43.4%). In a large registry study from Mexico, hypertension was also a common comorbidity but in a lower percentage (27%). The difference in the percentage of complications may be due to a delayed diagnosis in our country (30). The percentage of complications is similar to a more extensive Colombian report (31), which is consistent with findings reported in the literature, where hypertension is the predominant comorbidity, with a prevalence of 11% to 54.4% (31). Obesity is also a common complication in patients with acromegaly; 43.4% of our patients were obese. The average BMI in the RAPACO study was 28.11, and 78.6% had overweight. The mechanisms of obesity in acromegaly may be related to decreases in ghrelin and leptin (31).

The study limitations include the retrospective nature of the data collection, which may restrict the accuracy and completeness of the data. A lack of continuity in patient follow-up was observed, significantly beyond three years. These factors made it difficult to assess long-term comorbidities and the use of resources. In Colombia, universal health coverage is provided; however, the healthcare system does not provide medical care in a single expert center, which may explain some of the loss to follow-up and the low mortality. In addition, patients with acromegaly in Colombia face many challenges, including a lack of pituitary expert centers and frequent changes in medical providers. As per the design and inclusion criteria, this study does not include acromegaly patients cured with surgery; however, it is the first to report acromegaly complications, treatment patterns, and disease control related to biochemical response in Colombia.

In conclusion, the study examined the real-world characteristics, comorbidities, and outcomes associated with treating patients with acromegaly in Colombia through clinical records from main referral endocrinology service centers. Results showed that IGF-1 and GH levels tended to decline over time, with more normalization observed in patients receiving SSAs as first-line medical therapy. However, proper patient follow-up and disease control levels could be improved, especially considering the broader availability of therapeutic alternatives recommended by clinical guidelines.

In this study, patients with controlled acromegaly were found to have a lower level of severe comorbidities and less utilization of health resource services; nevertheless, fragmentation of healthcare services can pose challenges to optimal treatment care with longer and continued follow-up and more efficient use of resources.

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; DA = dopamine agonist; GH = growth hormone; GHRA = growth hormone receptor antagonist; IGF-1 = insulin-like growth factor-1; LAR = long-acting release; SSA = somatostatin analogue; ULN = upper limit of normal

Acknowledgments

We thank the patients who participated in this study, their families, and staff members at individual study centers who provided support. We also thank JSS Medical Research for support during study data collection and statistical analysis and Swetha Sirimalla (Novartis Healthcare Pvt Ltd) for providing medical editorial assistance with this manuscript.

Funding source

Novartis Pharmaceuticals Corporation sponsored this study.

Conflicts of interest

Abreu A, Román-González A, Tovar H, Builes-Barrera C, Nessim E, and Rojas W have received clinical research site fees for data collection from Novartis Pharmaceuticals during the conduct of the study. Román-González A has also received speaker fees from Amgen, Novartis, Sanofi, and PTC Therapeutics outside the conduct of this study. Maestre K and Herrera D have received personal fees from Novartis during the study.

References

- [1] AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *Inter J Gen Medicine*. 2018;11:337. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S169611>
- [2] Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular disease in acromegaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2017;13:64. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-64>
- [3] Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Extensive clinical experience: changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2035–2041. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2149>
- [4] Schneider H, Sievers C, Saller B, Wittchen H, Stalla G. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol*. 2008;69:432–435. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x>
- [5] Pérez AV, Cañón LA, Vanegas EP, Rojas W, Lammoglia JJ, Pautt T. Efectividad y seguridad de lanreótide y octreótide en personas con diagnóstico de gigantismo o de acromegalia. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Reporte N° 106.
- [6] Mateus HE, Pérez AM, Mesa ML, Escobar G, Galvez JM, Montaña JI, *et al.* A first description of the Colombian national registry for rare diseases. *BMC Res Notes*. 2017;10:514. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2840-1>
- [7] Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Katznelson L. Treatments, complications, and healthcare utilization associated with acromegaly: a study in two large United States databases. *Pituitary*. 2014;17:333–341. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0506-0>
- [8] Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, *et al.* Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20:46–62. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>

- [9] Banerjee A PK, Wren AM. Acromegaly-clinical manifestations and diagnosis. *Pharm J*. 2003;13:273–278.
- [10] Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 2014;17:81–89. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0471-7>
- [11] Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrman BL, Buchfelder M, Droste M, *et al.* Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3648–3656. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2570>
- [12] Burton T, Le Nestour E, Bancroft T, Neary M. Real-world comorbidities and treatment patterns of patients with acromegaly in two large US health plan databases. *Pituitary*. 2013;16:354–362. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0432-6>
- [13] Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102–152. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>
- [14] Rajasoorya C, Holdaway I, Wrightson P, Scott D, Ibbertson H. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol*. 1994;41:95–102. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x>
- [15] Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- [16] Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20:22–32. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8>
- [17] Cordero RA, Barkan AL. Current diagnosis of acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9:13–19. <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9060-2>
- [18] Lesén E, Granfeldt D, Houchard A, Dinét J, Berthoin A, Olsson D, *et al.* Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:203–212. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0623>
- [19] Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/540398>
- [20] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing Cardiovascular Comorbidities in Acromegaly to an Update. How Should We Diagnose and Manage Them? *Front Endocrinol*. 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00120>
- [21] Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Gomez Giraldo CM, Castellanos Pinedo A, *et al.* Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19:448–457. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>
- [22] Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical ‘cure.’ *Eur J Endocrinol*. 2005;152:379–387. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01863>
- [23] Mizera ME, Daroszewski J, Bolanowski M. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Endocrinol (Bucharest)*. 2018;14:365. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.365>
- [24] Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, *et al.* Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2014;99:791–799. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>

- [25] Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Flaseriu M, Guitelman M, *et al.* Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:875–884. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X)
- [26] Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M, Strasburger CM, Franz H, Lohmann R, *et al.* Results of surgical and somatostatin analog therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:525–532. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0498>
- [27] Dekkers O, Biermasz N, Pereira A, Romijn J, Vandenbroucke J. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:61–67. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1191>
- [28] Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:89–95. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0267>
- [29] Didoni G, Grottol S, Gasco V, Battistini, Ferone D, Giusti M, *et al.* Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:1034–1039. <https://doi.org/10.1007/BF03345306>
- [30] Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, Garcia-Dominguez A, Reza-Albarran AA, *et al.* Mexican Acromegaly Registry Group. The Mexican Acromegaly Registry: clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3997–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937>
- [31] Castellanos-Bueno R, Abreu-Lomba A, Buitrago-Gómez N, Patiño-Arboleda M, Pantoja-Guerrero D, Valenzuela-Rincon A, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics, morbidity and treatment based on the registry of acromegalic patients in Colombia: RAPACO. *Growth Horm IGF Res.* 2021;60–61: 101425. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101425>

Artículo original

Uso de medicación con efecto incretina para control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2 entre 2002 y 2018

Yesid Camilo Hurtado Amézquita¹, María Fernanda Acosta Ospina², Alex Valenzuela³,
Miguel Omeara³, Fernando Lizcano³

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

²Clínica Colombia, Bogotá, Colombia

³Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Hurtado-Amézquita YC, Acosta-Ospina MF, Valenzuela A, Omeara M y Lizcano F. Uso de medicación con efecto incretina para control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 entre 2002 y 2018. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e682. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.682>

Recibido: 4/Octubre/2021

Aceptado: 7/Febrero/2022

Publicado: 16/Marzo/2022

Resumen

Contexto: la diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial y su incidencia aumenta, por lo que es frecuente que los pacientes que se encuentran hospitalizados por diversas causas tengan diabetes. Las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) muestran a la insulina como medicamento de elección, a pesar de que ambulatoriamente reciban otros medicamentos antidiabéticos.

Objetivo: evaluar la no inferioridad de los medicamentos con efecto incretina (inhibidores de dipeptidil peptidasa IV y agonistas de GLP-1) al compararlos con insulina de forma intrahospitalaria.

Metodología: se realizó una revisión sistemática de literatura y metaanálisis. La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos Pubmed, Embase, Science Direct, Scielo, Scopus, Open Grey y Google Scholar. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados comparando el tratamiento con medicamentos con efecto incretina vs. esquema basal bolo de insulina en pacientes hospitalizados. El desenlace primario fue el control glucémico (normoglucemia) y como desenlaces secundarios hiper o hipoglucemia. Se calcularon *odds ratios* (OR) como medidas de asociación con sus intervalos de confianza del 95% e índices I^2 en cada análisis como medida de heterogeneidad, usando el software Review Manager. Para la interpretación, se estableció arbitrariamente 1,25 como límite de no inferioridad.

Resultados: de 116 referencias identificadas como posiblemente elegibles, se incluyeron siete estudios. Cinco comparaban inhibidores de DPP-4 vs. insulina y dos agonistas de GLP-1 vs. insulina. El OR para normoglucemia fue de 1,35 (IC 95% 1,27-1,42, $I^2 = 95\%$) al comparar medicamento incretina vs. insulina, mientras que para el comparador medicamento incretina asociado a insulina vs. insulina fue de 1,5 (IC 95% 1,00-2,27, $I^2 = 95\%$).

Destacados

- Existe la necesidad de tener estrategias terapéuticas en hospitalización adicionales a la insulina, entre ellas, los medicamentos con efecto incretina como inhibidores de DPP4 y análogos de GLP1.
- Se revisaron sistemáticamente 116 referencias, de las cuales se incluyeron siete estudios para posteriormente metaanalizar el comportamiento en el ámbito hospitalario de los inhibidores de DPP4 y los análogos de GLP1.
- No hubo diferencias en el control glucémico en normoglucemia e hiperglucemia entre la medicación con efecto incretina y la insulina.
- Se encontró una menor evidencia de hipoglucemia al comparar la medicación con efecto incretina con la insulina, constituyéndose como una estrategia terapéutica más segura.

Correspondencia: Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Cra. 19 No. 8a-32, Sede Centro, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia. Correo-e: camilohurtado88@gmail.com

Para hiperglucemia, en ambas comparaciones los OR fueron de 0,81 (IC 95% 0,63–1,04, $I^2 = 84\%$) y 0,63 (IC 95% 0,50–0,80, $I^2 = 81\%$), respectivamente. En el desenlace de hipoglucemia, el OR fue de 0,15 (IC 95% 0,06 a 0,4, $I^2 = 23\%$) para medicamento incretina vs. insulina y 0,44 (IC 95% 0,18–1,06, $I^2 = 50\%$) para medicamento incretina asociado a insulina vs. insulina.

Conclusiones: los medicamentos con efecto incretina fueron inferiores a la insulina para el desenlace de normoglucemia en pacientes diabéticos hospitalizados. En cambio, fueron no inferiores respecto a los desenlaces de hiperglucemia e hipoglucemia. Se requieren nuevos estudios para dar una recomendación para el uso de estos medicamentos en el ámbito intrahospitalario.

Palabras clave: diabetes mellitus, hospitalizado, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4, análogos de péptido similar al glucagón tipo 1, insulina.

Use of medication with incretin effect for glycemic control in hospitalized adult patients with type 2 diabetes mellitus between 2002 and 2018

Abstract

Background: Type 2 diabetes mellitus is a disease with a high prevalence worldwide and its incidence increases, so it is frequent that patients who are hospitalized for various causes have diabetes. In this population group, the American Diabetes Association (ADA) recommends insulin as the drug of choice, despite the fact that they receive other antidiabetic drugs in their outpatient treatment.

Purpose: Therefore, the objective of this study is to evaluate the non-inferiority of drugs with incretin effect (IV dipeptidyl peptidase inhibitors and GLP-1 agonists) when compared with insulin in the hospital setting.

Methodology: A systematic review of the literature and meta-analysis we were carried out. The literature search was carried out in the Pubmed, Embase, Science direct, Scielo, Scopus, Open Gray and Google scholar databases. Randomized clinical trials were included comparing treatment with drugs with incretin effect vs basal bolus insulin regimen in hospitalized patients. The primary outcome was glycemic control (normoglycemia) and as secondary outcomes hyper or hypoglycemia. Odds Ratios (ORs) were calculated as measures of association with their 95% confidence intervals and I^2 indices in each analysis as a measure of heterogeneity, using the Review Manager software. For interpretation, 1.25 was arbitrarily set as the non-inferiority limit.

Results: 116 references were identified as possibly eligible and 7 studies were included. Five of them compared DPP-4 inhibitors vs insulin and 2 with GLP-1 agonists vs insulin. The OR for normoglycemia was 1.35 (95% CI 1.27–1.42, $I^2 = 95\%$) when comparing incretin drug (both types) vs insulin, while for the comparator incretin drug associated with insulin vs insulin it was 1.5 (95% CI 1.00–2.27, $I^2 = 95\%$). For hyperglycemia in both comparisons, the OR were 0.81 (95% CI 0.63–1.04, $I^2 = 84\%$) and 0.63 (95% CI 0.50–0.80, $I^2 = 81\%$), respectively. In the hypoglycemic outcome, the OR was 0.15 (95% CI 0.06 to 0.4, $I^2 = 23\%$) for incretin drug vs insulin and 0.44 (95% CI 0.18–1.06, $I^2 = 50\%$) for incretin drug associated with insulin vs insulin.

Conclusions: incretin drugs were inferior to insulin for the outcome of normoglycemia in hospitalized diabetic patients. In contrast, they were not inferior with respect to hyperglycemia and hypoglycemia outcomes. Further studies are required to get a recommendation for the use of these drugs in the hospital setting.

Keywords: Diabetes mellitus, inpatient, Dipeptidyl–Peptidase IV Inhibitors, Glucagon like peptide 1 analogues, insulin.

Highlights

- There is a need for in-hospital therapeutic strategies in addition to insulin, including drugs with incretin effect such as DPP4 inhibitors and GLP1 analogues.
- 116 references were systematically reviewed, of which seven studies were included for subsequent meta-analysis of the behavior of DPP4 inhibitors and GLP1 analogs in the hospital setting.
- There were no differences in glycemic control in normoglycemia and hyperglycemia between medication with incretin effect and insulin.
- There was less evidence of hypoglycemia when comparing incretin medication with insulin, making it a safer therapeutic strategy.

Introducción

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica que comprende un grupo de trastornos metabólicos, caracterizada por cursar con hiperglucemia y que es producida por una interacción entre factores genéticos y ambientales (1).

La prevalencia de la población hispana de América Central y del Sur para el 2014 corresponde al 8,5 % en adultos mayores de 18 años y en Estados Unidos era de 30.3 millones, correspondiente al 9,4% de la población (2). A nivel mundial, 371 millones de personas tienen diagnóstico de diabetes, produciendo cada año 4,8 millones de muertes por complicaciones secundarias a esta enfermedad (3) y siendo en Estados Unidos la séptima causa de muerte (4).

En Colombia, la incidencia es de 2 por cada 100 000 habitantes, con un incremento de 17 700 nuevos casos en el 2015 respecto al año anterior (5). La edad promedio de presentación es 59,8 años de edad (5) y en este país ocupa el cuarto lugar en morbilidad y se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad (4–6%) (6).

A partir del control de la diabetes va a depender la expectativa de vida, las comorbilidades y las complicaciones (7). Se ha tenido conocimiento sobre los desenlaces adversos que conlleva tener niveles de glucosa en sangre no controlados en los pacientes hospitalizados (8) y, generalmente, es una condición que no se le da la importancia que requiere y que en ocasiones puede no tratarse adecuadamente, dado que se suele enfocarse en la patología de consulta (9), sin embargo, en los últimos años se evidencia que el adecuado control glucémico de los pacientes es un objetivo esencial durante la hospitalización, puesto que contribuye a evitar complicaciones (10).

Durante la hospitalización es difícil conseguir un adecuado control glicémico, ya que hay varios factores que pueden afectar los niveles de glucemia, como el cambio de medicación respecto a la ambulatoria, la ingesta calórica y las limitaciones respecto a la monitorización adecuada de la glucosa y la administración de la insulina (11).

La insulina es el medicamento de elección para el tratamiento de pacientes hospitalizados, puesto

que es el que menos efectos adversos presenta, sin embargo, no reduce la mortalidad (9, 11). Se ha demostrado que los medicamentos con efecto incretina tienen una mayor efectividad frente al riesgo de hipoglucemia (11). Por tanto, se ve la necesidad de realizar una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de ensayos clínicos que determine la efectividad del uso de medicamentos con efecto incretina en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2, comparado con insulina.

Materiales y métodos

Se trata de una revisión sistemática en la que se analizarán ensayos clínicos que evaluará el control glucémico con el uso de medicamentos con efecto incretina, comparados con insulina, en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2, examinando los resultados de acuerdo con lo reportado en los estudios y estableciendo un análisis de no inferioridad.

Las palabras clave o MESH words utilizadas son diabetes *mellitus*, inpatient, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Tenzeligliptin, Gliptin, DPP-4 inhibitor, GLP-analogues, Glucagon like peptide 1 analogues, Liraglutide, Exenatide, Lixisenatide, Albiglutide, Dulaglutide, insulin, que se combinaron con el operador booleano OR para dar diferentes resultados en nuestra búsqueda.

Se realiza la búsqueda de las palabras en las bases de datos Pubmed, Embase, Science Direct, Scielo, Scopus, literatura gris (Open Grey) y Google Scholar, con restricción de año de publicación (2002 a 2018) y sin restricción de idioma. Posteriormente, se realizó una revisión de los estudios por dos investigadores para definir cuáles cumplían con los criterios de búsqueda y, a partir de estos, valorar la calidad. Posteriormente, de los artículos escogidos se extrajeron los datos para realizar el análisis.

Criterios de inclusión

Ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de medicamentos con efecto incretina, frente a esquema basal bolo de insulina para alcanzar un adecuado control glucémico en pacientes adultos

hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2, tomando como referencia la normoglucemia, la hiperglucemia y la hipoglucemia.

Criterios de exclusión

Estudios que sean considerados por el instrumento Review manager 5.3 como de mala calidad.

Plan de análisis

Se presenta un flujograma que describe los resultados de la búsqueda y la selección de estudios. Se muestran allí las razones de exclusión de los estudios preseleccionados y se documentan los ensayos escogidos para llevar a cabo la revisión sistemática.

Con la información recolectada se realizó el análisis, exponiéndolos en *Forest Plot*. Se presentan las medidas de asociación (*Odds Ratio*) para cada uno de los estudios y su

resultado agregado. Posteriormente, se evaluó la heterogeneidad de los estudios.

Según la heterogeneidad que se calculó por medio de la aplicación Review Manager versión 5.3, se establecieron los valores mínimos de no inferioridad mediante un método aleatorio, con un OR cuyo intervalo de confianza en su límite superior sea 1.25.

Resultados

Se obtuvieron 116 resultados, de los cuales se descartaron 8 por estar duplicados y 96 se excluyeron por no cumplir criterios de selección (no correspondían a ensayos clínicos aleatorizados, no cumplían con el tipo de intervención, no se encontró el texto completo), se evaluaron en detalle 10 de los artículos de los cuales se excluyeron 3 por no cumplir los requisitos de comparación. Así, el total de artículos fue 7 (figura 1).

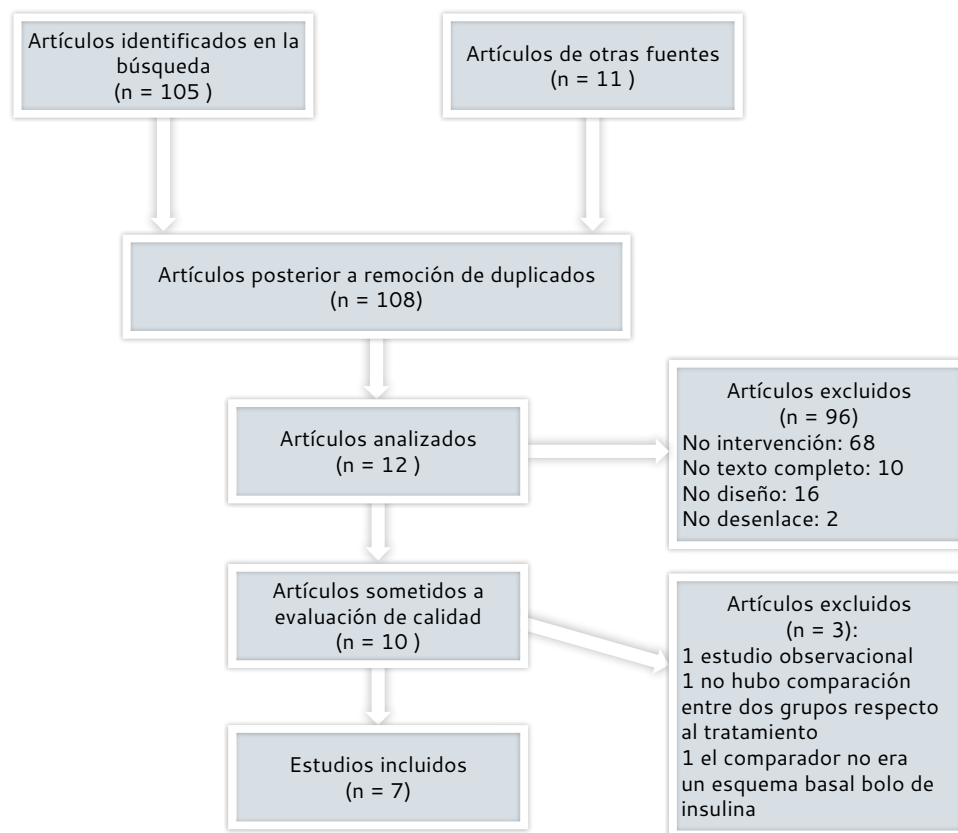


Figura 1. Esquema de selección de artículos

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiperglucemia				HbA 1c	Tipo de pacientes	
								70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl	<70 mg/dl	> 180 mg/dl	> 300 mg/dl	> 200 mg/dl	> 140 mg/dl		Médicos	Quirúrgicos
Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients (14)	Rajesh Garg, Brooke Schuman, Shelley Hurwitz, Cheyenne Metzger, Shreya Bhandari	2017	Estados Unidos	Aleatorizado, controlado, abierto	66	Hombres: 30 Mujeres: 36	Saxagliptina 69 +/- 10 insulina basal-bolo 67 +/- 10	X				X			X		X	X	
Safety and Efficacy of Sitagliptin Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes (15)	Guillermo E. Umpierrez, Roma Gianchandani, Dawn Smiley, David H. Wesorick, Christopher Newton, Farnoosh Farrokhi, Limin Peng, David Reyes, Sangeeta Lathkar-pradhan, Francisco Pasquel	2013	Estados Unidos	Piloto, multicéntrico, abierto, aleatorizado	90	Hombres: 48 Mujeres: 34	Sitagliptina 58.7 +/- 11 sitagliptina + glargina 57.6 +/- 12 insulina basal bolo 57.2 +/- 10	X				X			X		X	X	X
A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial (16)	Guillermo E. Umpierrez, Saumeth Cardona, David Chachkhiani, Maya Fayfman, Sahebi Saied, Heqiong Wang, Priyathama Vellanki, J. Sonya Haw, Darin E. Olson, Francisco J. Pasquel, Theodore M. Johnson II	2018	Estados Unidos	Aleatorizado, controlado, abierto	140	Hombres: 57 Mujeres: 83	Insulina basal 71.5/-13 Linagliptina 68 +/- 14				X	X					X	X	

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiperglucemia				Tipo de pacientes	
								70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl		>180 mg/dl	>300 mg/dl	>200 mg/dl	>140 mg/dl	Médicos	Quirúrgicos
Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial** (17)	Francisco J Pasquel, Roma Gianchandani, Daniel J Rubin, Kathleen M Dungan, Isabel Anzola, Patricia C Gomez, Limin Peng, Israel Hodish, Tim Bodnar, David Wesorick, Vijay Balakrishnan, Kwame Osei, Guillermo E Umplierrez	2016	Estados Unidos	Prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto	277	Hombres: 166 Mujeres: 111	Sitagliptina-insulina basal 56.8 Insulina basal bolo 57.1	X				X				X	X	X
Glycaemic Efficacy and Safety of Linagliptin compared to Basal-Bolus Insulin Regimen in Patients with Type 2 Diabetes Undergoing Non-Cardiac Surgery: A Multicenter Randomized Clinical Trial** (18)	Priyathama Vellanki, Neda Rasouli, David Baldwin, Sara Alexanian, Isabel Anzola, Maria Urrutia, Saumeth Cardona, Limin Peng, Francisco J. Pasquel, Guillermo E. Umplierrez, Linagliptin Inpatient Research Group	2018	Estados Unidos	Aleatorizado, multicéntrico, abierto	251	Hombres: 126 Mujeres: 124	Linagliptina 58 +/- 11 insulina basal bolo 58 +/- 12	X				X		X		X		X
Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in noncritical hospitalized patient (19)	Nobutoshi Fushimi, Takashi Shibuya, Yohei Yoshida, Shun Ito, Hiroki Hachiya, Akihiro Mori	2019	Japón	Aleatorizado, controlado, abierto	54	Hombres: 33 Mujeres: 21	Dulaglutide + insulina basal 70 +/- 13 insulina basal-bolo 70 +/- 14				X		X			X	X	

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiperglucemia				HbA 1c	Tipo de pacientes	
								70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl	<70 mg/dl	> 180 mg/dl	> 300 mg/dl	> 200 mg/dl	> 140 mg/dl		Médicos	Quirúr-gicos
A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients with Type 2 Diabetes (20)	Maya Fayfman, Rodolfo J. Galindo, Daniel J. Rubin, Dara L. Mize, Isabel Anzola, Maria A. Urrutia, Clementina Ramos, Francisco J. Pasquel, J. Sonya Haw, Priyathama Vellanki, Heqiong Wang, Bonnie S. Albury, Rita Weaver, Saumeth Cardona, and Guillermo E. Umplierrez	2019	Estados Unidos	Multicéntrico, aleatorizado, abierto	155	Hombres: 76 Mujeres: 74	Exenatida 55 +/- 12 Exenatida + insulina basal 55 +/- 12 insulina basal-bolo 57 +/- 11	X	X			X	X			X	X	X	

Nota aclaratoria: ** Los resultados se presentan en mmol/l, por lo que para hacer la tabla que resume los estudios y el análisis se convirtieron los resultados de las glucometrías a mg/dl.

Fuente: elaboración propia.

Nota aclaratoria: ** Los resultados se presentan en mmol/l, por lo que para hacer la tabla que resume los estudios y el análisis se convirtieron los resultados de las glucometrías a mg/dl.

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 1 de cada uno de los estudios, respecto a las características de los participantes, se evidencia que los grupos tenían características similares.

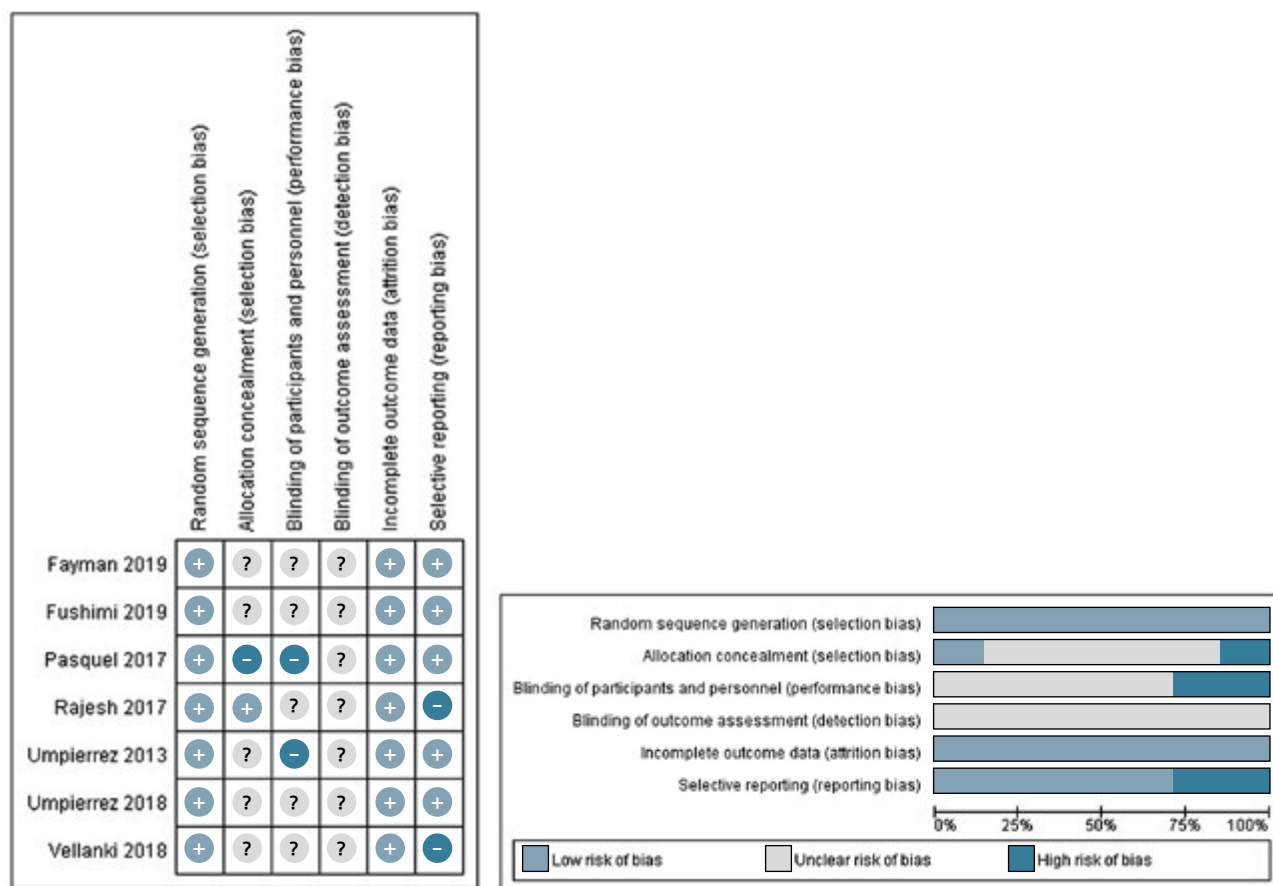
En el estudio de Pasquel y en el de Umpierrez de 2013 especifican que no hubo cegamiento de los participantes ni de los evaluadores, en los demás estudios no se especifica si hubo cegamiento, por lo que se asume que probablemente no lo hubo y aumenta el riesgo del sesgo de realización, generando diferencias sistemáticas entre los grupos en cuanto a la intervención de interés.

En ninguno de los estudios se especificaba si el evaluador que realizó el análisis desconocía a qué grupo pertenecían cada uno de los pacientes, aumentando el riesgo de detección.

Respecto al abandono o la pérdida en el seguimiento de los participantes en los diferentes estudios, no hay sesgo, dado que describen las

pérdidas que se presentaron y las razones de esto. Como por ejemplo, en el estudio de Rajesh se describe que en el grupo de Saxagliptina se excluyeron del análisis 2 pacientes y 4 en el grupo de insulina basal bolo por egreso antes de 24 horas, esto es similar a que en el estudio de Fayfman *et al.* se excluyeron el grupo de Exenatide y de Exenatide más insulina basal-bolo a 1 paciente de cada grupo por egreso antes de 24 horas.

Respecto al sesgo de notificación, existe un alto riesgo en los estudios de Rajesh y Pasquel *et al.* (17), puesto que, al presentar los resultados, no especifican todos los valores obtenidos de las glucometrías, es decir que en el estudio de Rajesh *et al.* no describen las glucometrías entre 140 y 200 mg/dl y en el estudio de Pasquel *et al.* (17) faltan los resultados de las glucometrías entre 10 y 13 mmol/l (figura 2)



Figuras 2. Riesgo de sesgos de artículos seleccionados

Fuente: elaboración propia.

Con el fin de valorar los desenlaces, se obtuvieron variables dicotómicas respecto a los diferentes desenlaces que son normoglucemia, hiperglucemia e hipoglucemia. Todos los estudios expresaban los resultados en porcentaje de glucometrías con normoglucemia e hiperglucemia, por lo que se calculó a partir de los datos reportados en los estudios en número absoluto de glucometrías que se encontraban, tanto en los valores definidos para normoglucemia como para hiperglucemia. A excepción de los estudios de Pasquel *et al.*, Fushimi *et al.* y Umpierrez *et al.* (16, 17, 19) del 2018, se desconocía el número total de glucometrías realizadas durante el periodo de estudio, por lo que se asumió que por cada paciente se realizaron cuatro glucometrías al día por cada día de hospitalización. Esto fue necesario realizarlo para obtener los números

absolutos de glucometrías en los diferentes rangos evaluados.

Respecto a los datos de hipoglucemia, todos los estudios reportaban los resultados en número de pacientes con episodios de hipoglucemia, por lo que el análisis de este desenlace se realizó con base en estos datos extraídos.

Normoglucemia

Medicamento incretina vs. insulina basal bolo:

En cuanto a los ensayos clínicos de inhibidores de DPP-4, se obtuvo un *OR* de 1,37 (IC 95% 1,29-1,45). De los agonistas de GLP 1, el *OR* es de 0,95 (IC 95% 0,74-1,22) y al hacer el análisis general, el *OR* es de 1,35 (IC 95% 1,27-1,42) (figura 3).

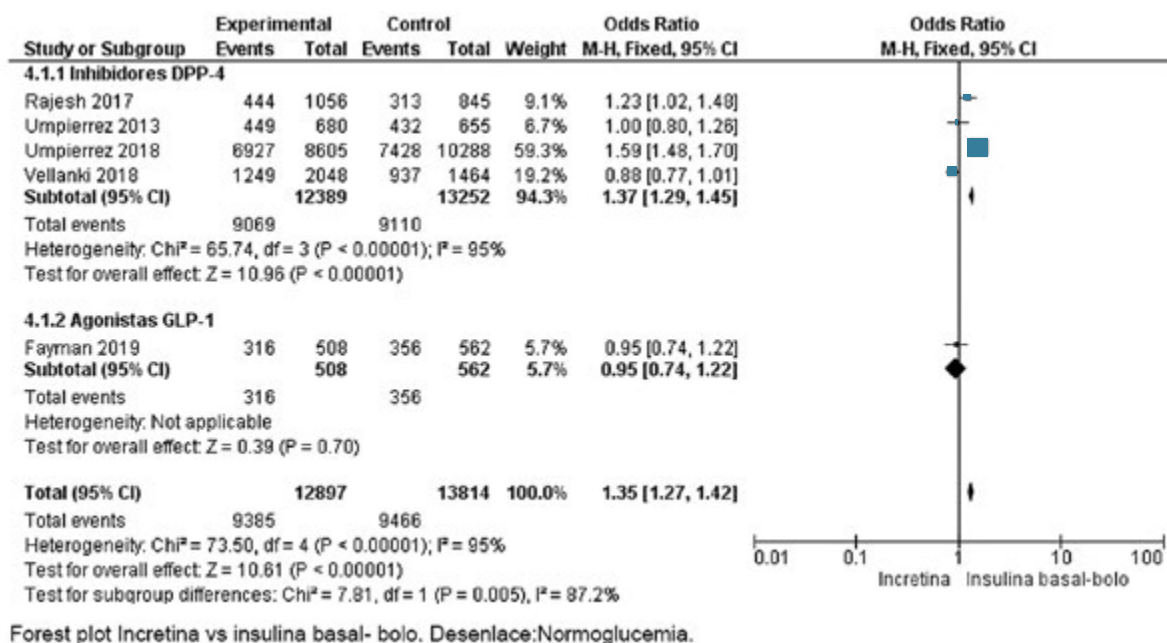


Figura 3. Forest plot para evaluación de normoglucemia entre medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

Medicamento incretina + insulina basal vs. insulina basal bolo

En los inhibidores de DPP -4 el *OR* es de 1,27 (IC 95% 0,64 - 2,56). En los agonistas de GLP-1, para ambos estudios clínicos

el *OR* fue mayor a 1,25. Al combinar los datos de ambos grupos, se obtiene un *OR* de 1,25 (IC 95% 1,00-2,27), es decir que el resultado es de inferioridad para la normoglucemia (figura 4).

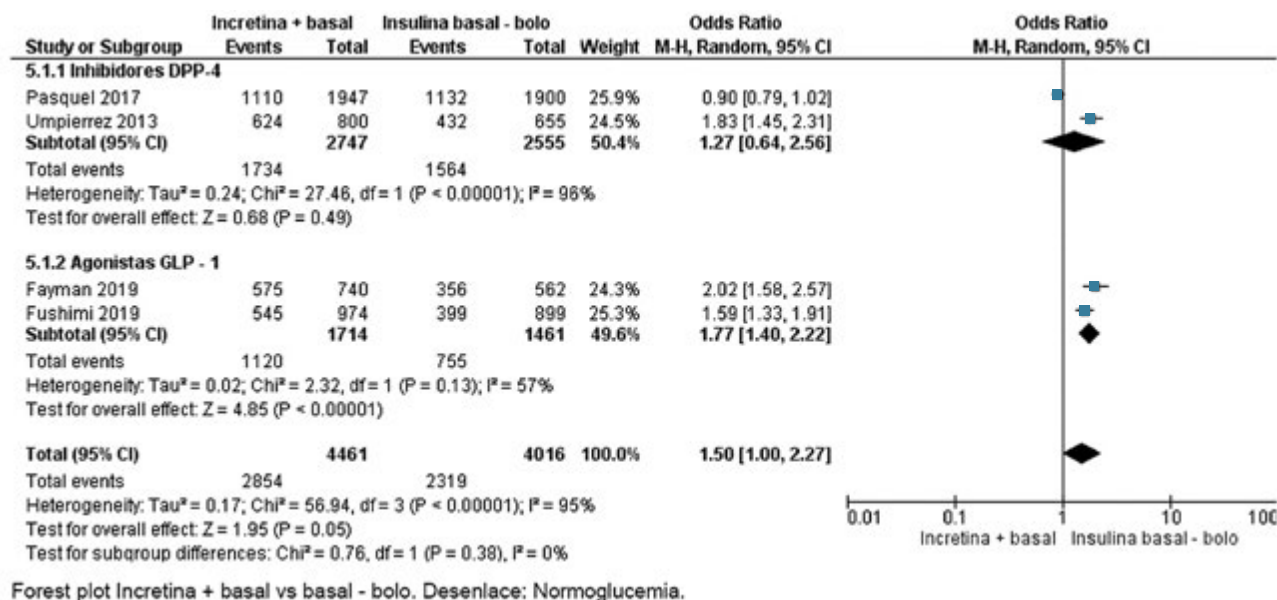


Figura 4. Forest plot para evaluación de normoglicemia entre insulina basal con medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

Hiperglucemia

Medicamento incretina vs. insulina basal bolo

Para los inhibidores de DPP4, a excepción del estudio de Umpierrez del 2013 (15), el OR se encuentra menor a 1. Con estos resultados se puede observar que no son inferiores al esquema basal bolo de insulina para hiperglucemia y lo mismo se encuentra en los resultados de los agonistas de GLP-1 con un OR de 1,10.

Al metaanalizar los datos de ambos grupos, el OR es de 0,81 (IC 95% 0,63–1,04) que indica una no inferioridad al comparar con el esquema basal bolo de insulina y existe una alta heterogeneidad entre los estudios con I^2 de 89% (figura 5).

Medicamento incretina + insulina basal vs. insulina basal bolo

Tanto para el grupo de inhibidores de DPP-4 y agonistas de GLP-1 combinados con insulina basal, al compararse con esquema de insulina basal bolo se obtiene un OR de 0,72 y 0,55, respectivamente. Con un OR del total del grupo de 0,63 (IC 95%

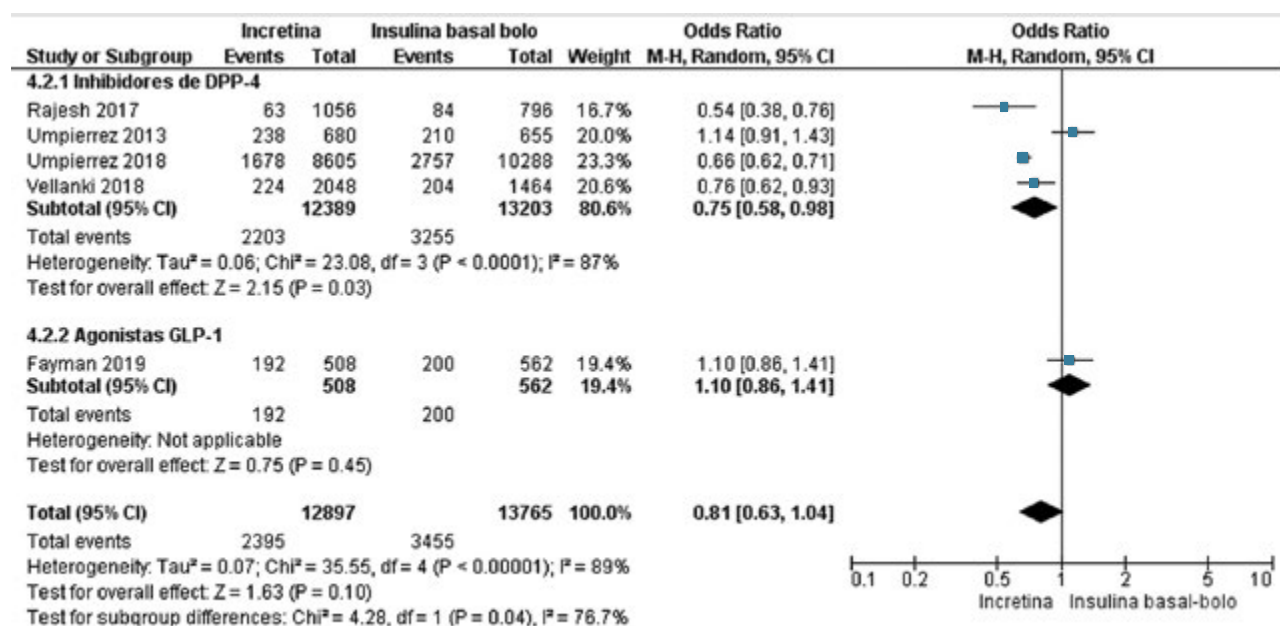
0,50–0,80), evidenciando superioridad del efecto de los medicamentos incretinas asociados a insulina basal, comparado con esquema basal bolo de insulina. La heterogeneidad de los estudios es alta con I^2 de 81% (figura 6).

Hipoglucemia

Medicamento incretina vs. insulina basal bolo

Los inhibidores de DPP-4 tienen OR menores a 1, con intervalos de confianza estrechos, excepto el estudio de Rajesh, con OR de 1 (IC 95% 0,06–16,69). Al tener en cuenta estos datos, se observa una no inferioridad de los medicamentos incretina al compararse con el esquema basal bolo, respecto al desenlace de hipoglucemia. En los agonistas GLP 1, el estudio de Fayman *et al.* (20) tiene un OR de 0,06, lo que indicaría superioridad de la terapia al compararlo con esquema basal bolo de insulina.

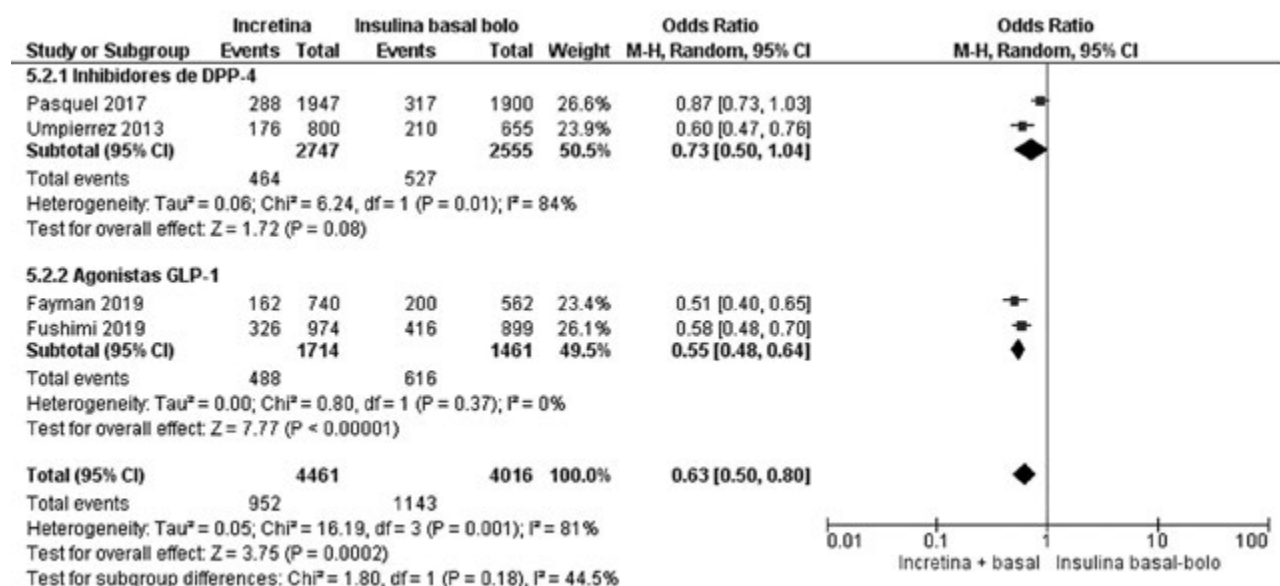
Al metaanalizar los resultados de ambos grupos, se obtiene OR de 0,15 (IC 95%



Forest plot Incretina vs insulina basal- bolo. Desenlace Hiperglucemia.

Figura 5. Forest plot para evaluación de hiperglucemia entre medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.



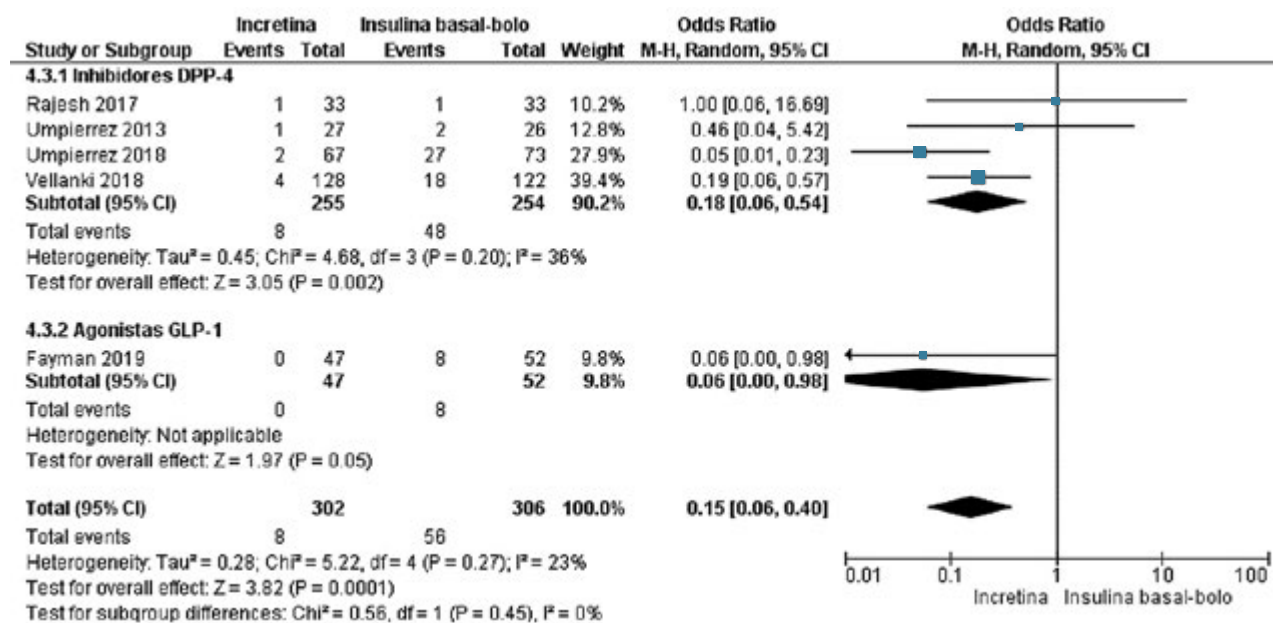
Forest plot Incretina + basal vs basal - bolo. Desenlace: Hiperglucemia.

Figura 6. Forest plot para evaluación de hiperglucemia entre insulina basal con medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

0,06 a 0,4), indicando superioridad de los medicamentos incretinas en cuanto a la

hipoglucemia. La heterogeneidad de los estudios es baja con I^2 de 23 % (figura 7).



Forest plot Incretina vs insulina basal- bolo. Desenlace Hipoglucemia.

Figura 7. Forest plot para evaluación de hipoglucemia entre medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

■ Medicamento incretina + insulina basal vs. insulina basal bolo

Los inhibidores de DPP-4 evidencian un OR de 0,76 (IC 95% 0,37–1,56). De los agonistas de GLP-1, el estudio de Fayman *et al.* (20) tiene un OR de 0,47 (IC 95% de 0,13–1,66) y el de Fushimi *et al.* (19) de 0,12 (IC 95% 0,03–0,44), con un OR del grupo de 0,24 (IC 95% 0,06–0,91) evidenciando superioridad de estos, combinados con insulina basal, comparado con el esquema basal bolo de insulina.

Respecto a los resultados de ambos grupos, se obtiene un OR de 0,44 (IC 95% 0,18–1,06), con evidencia de no inferioridad. La heterogeneidad de los estudios es moderada (I^2 de 50%) (figura 8). También se realizaron las gráficas de *funnel plot*, con el fin de evaluar la heterogeneidad de los estudios y un posible sesgo de publicación.

En la figura 9 se observan las gráficas para el desenlace de normoglucemia. A la izquierda se evidencia la asimetría de la gráfica con una mayor tendencia de los estudios hacia el lado izquierdo, lo cual puede estar condicionado por la heterogeneidad dentro de los estudios y, adicionalmente, estar condicionado por el número tan pequeño de investigaciones incluidas. Tampoco se puede descartar que exista un sesgo de publicación, puesto que no se incluyeron en totalidad los estudios que cumplían con la intervención de interés, por no tener acceso completo a los ensayos clínicos encontrados durante la búsqueda; además, se encontraron estudios con datos incompletos, por lo que se presenta sesgo de informe.

En la gráfica de la derecha, que compara los ensayos clínicos que compararon un medicamento incretina asociado a insulina basal bolo vs. esquema basal bolo de insulina, el *funnel plot* tiene una mayor simetría, reduciéndose el riesgo

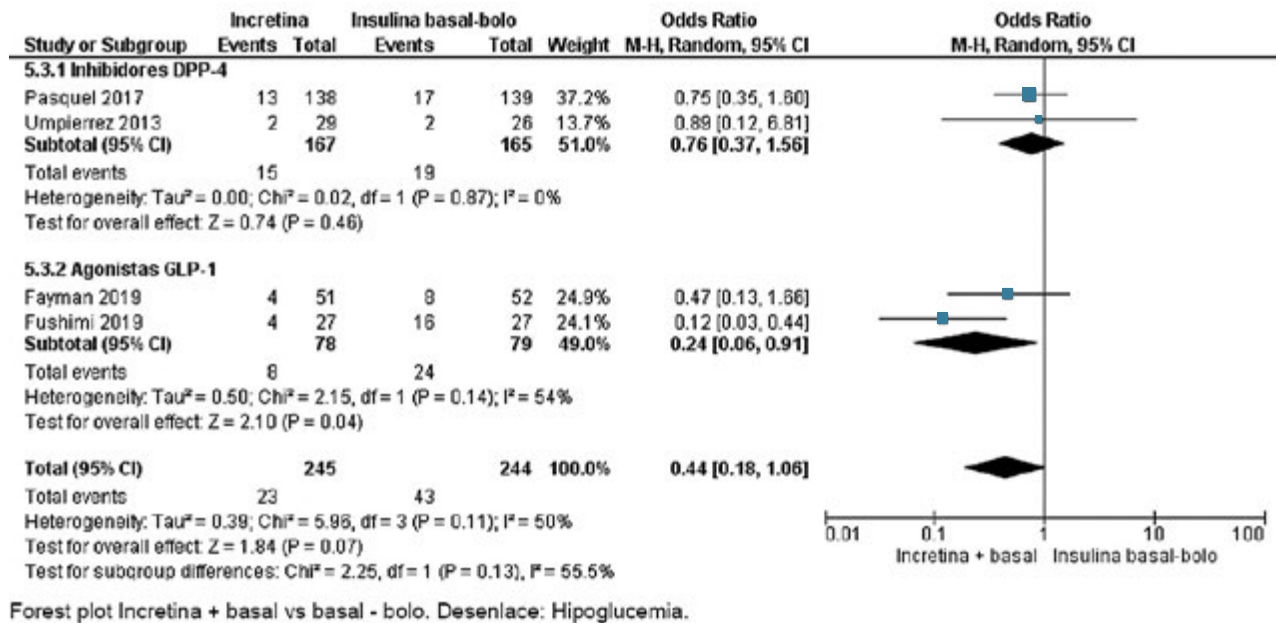


Figura 8. Forest plot para evaluación de hipoglucemia entre insulina basal con medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

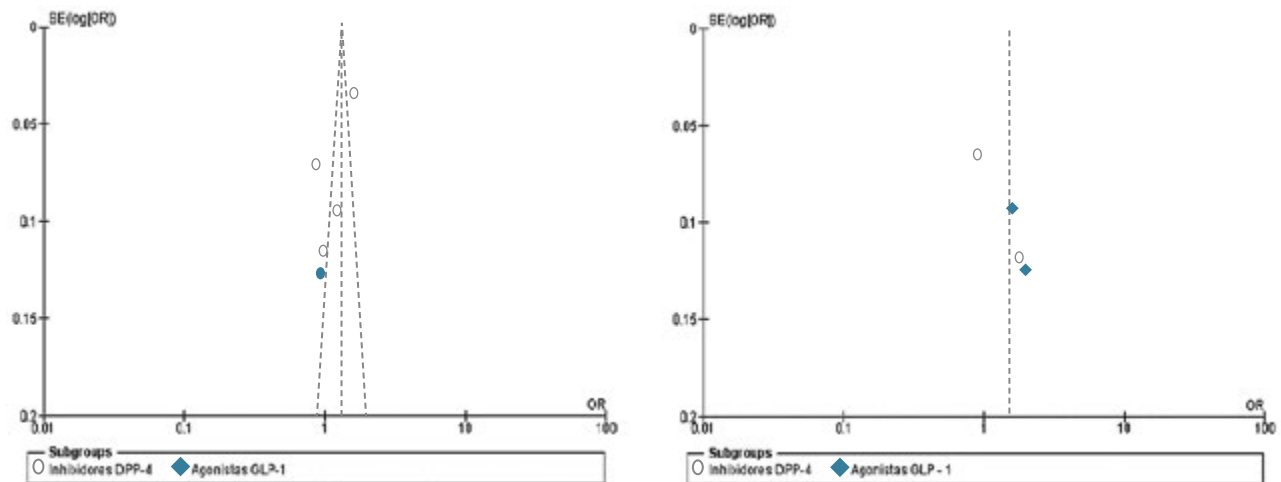


Figura 9. Funnel plot comparativos con desenlaces de normoglucemia

Nota aclaratoria: en la figura de la izquierda se encuentra en funnel plot para los estudios que compararon el esquema basal bolo de insulina contra medicamento incretina, para el desenlace de normoglucemia. La figura de la derecha muestra los estudios que compararon insulina basal bolo contra medicamento incretina asociado a esquema basal de insulina para el desenlace de normoglucemia.

Fuente: elaboración propia.

de sesgo de publicación y de informe, a pesar de la heterogeneidad entre los estudios.

Respecto al desenlace de hiperglucemia, los *funnel plots*, para los dos tipos de comparaciones muestran simetría, por lo que se considera que

no hay sesgo de publicación (figura 10). Estos hallazgos son similares a los encontrados en los *funnel plot* para el desenlace de hipoglucemia (figura 11).

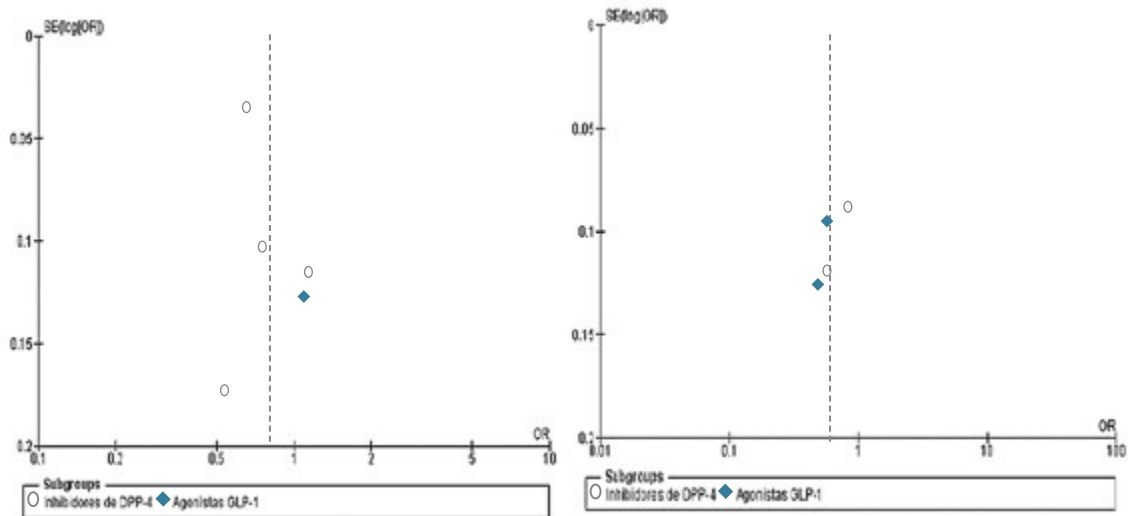


Figura 10. *Funnel plot* comparativos con desenlaces de hiperglucemia

Nota aclaratoria: en la figura de la izquierda se encuentra en *funnel plot* para los estudios que compararon el esquema basal bolo de insulina contra medicamento incretina, para el desenlace de hiperglucemia. La figura de la derecha muestra los estudios que compararon insulina basal bolo contra medicamento incretina asociado a esquema basal de insulina para el desenlace de hiperglucemia.

Fuente: elaboración propia.

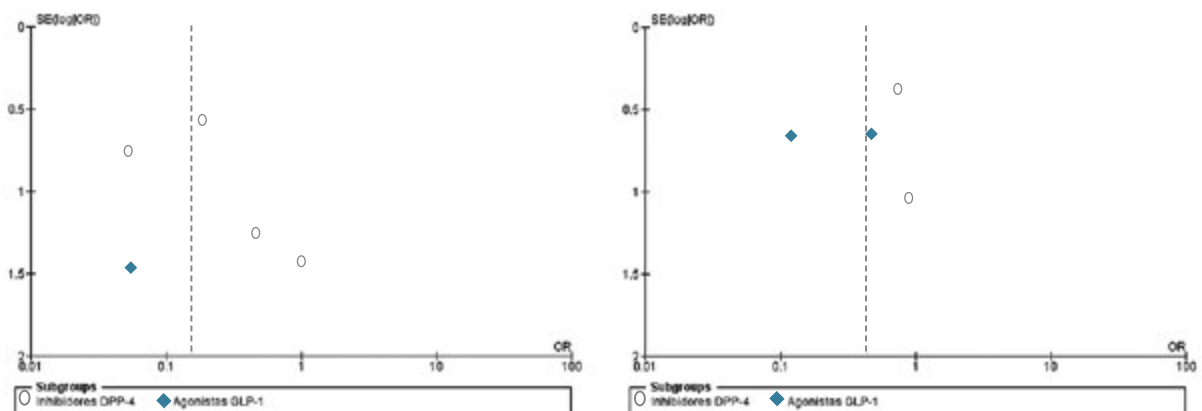


Figura 11. *Funnel plot* comparativos con desenlaces de hipoglucemia

Nota aclaratoria: en la figura de la izquierda se encuentra en *funnel plot* para los estudios que compararon el esquema basal bolo de insulina contra medicamento incretina, para el desenlace de hipoglucemia. La figura de la derecha muestra los estudios que compararon insulina basal bolo contra medicamento incretina asociado a esquema basal de insulina para el desenlace de hipoglucemia.

Fuente: elaboración propia.

Conclusión

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad con alta prevalencia de alta morbilidad y mortalidad en la población y con el paso de los años se han incluido nuevas moléculas para su tratamiento (2, 3, 5). Unos de los medicamentos son de efecto incretina, tales como inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 (12, 13). Respecto al manejo del paciente hospitalizado, las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) establecen que el manejo es exclusivo con insulina a pesar de que el paciente ambulatoriamente tenga antidiabéticos de otra clase (21).

A pesar de la necesidad de establecer una terapia alternativa a la insulina en pacientes hospitalizados, no se han publicado suficientes ensayos clínicos, por lo que este es el primer metaanálisis para evaluar la no inferioridad de los medicamentos con efecto incretina en los desenlaces de normoglicemia, hiperglicemia e hipoglicemia.

De la búsqueda, solo siete de los artículos cumplieron con los criterios de inclusión. Este es el primer estudio en el que se resume de manera objetiva la evidencia respecto al uso de medicamentos con efecto incretina en pacientes intrahospitalarios con diabetes *mellitus* tipo 2.

En pacientes diabéticos hospitalizados se busca mantener un control glucémico adecuado, que según las guías ADA del 2022, es de 140 a 180 mg/dl para pacientes hospitalizados en sala general e incluso para pacientes críticos. En pacientes seleccionados, la meta es más estricta, entre 110–140 mg/dl (21).

Al analizar los resultados de la normoglicemia, en los forest plot (figuras 3 y 4), los resultados son de inferioridad al comparar los medicamentos incretina con el esquema basal bolo (incretina vs. insulina basal bolo OR 1,35 (IC 95% 1,27–1,42) e incretina + insulina basal vs. insulina basal bolo OR de 1,5 (IC 95% 1,00–2,27). De acuerdo con estos resultados, se consideraría no recomendar estos medicamentos en pacientes con diabetes hospitalizados.

Estos resultados difieren con lo concluido en cada uno de los estudios incluidos que evaluaron eficacia del medicamento incretina, comparado

con la terapia convencional, y concluyen que no son inferiores.

Los resultados encontrados en este estudio pueden estar alterados al tratar de unificar la forma en que se analizaron los datos a partir de todos los estudios. El análisis se hizo debido al número de glucometrías que se encontraban en metas, de acuerdo con lo establecido en cada estudio, pero al no contar con el número total de glucometrías, se realizó un cálculo matemático para obtener el número absoluto, lo que puede generar inconsistencias en los resultados. En el estudio de Rajesh se estableció un valor de normoglicemia entre 70 y 140 mg/dl, lo cual difería con el resto de los estudios que lo contemplaban hasta en 180–200 mg/dl. Estos niveles establecidos en los estudios difieren con el valor de normoglicemia en las guías ADA, dado que en estas se coloca un rango más estricto, pero un nivel seguro para evitar episodios de hipoglicemia; los estudios permitieron un mayor nivel de hiperglicemia considerada como normal.

En la hiperglicemia, el OR es de 0,81 (IC 95% 0,63–1,04), los inhibidores de DPP-4 incluso son superiores al tratamiento convencional. Al comparar el esquema basal bolo de insulina con el medicamento incretina asociado a insulina basal, el OR es de 0,63 (no inferioridad); sin embargo, en este aspecto los inhibidores de DPP4 no fueron superiores a la insulina en monoterapia, probablemente porque solo se analizaron dos estudios, en cambio, los agonistas de GLP1 fueron superiores. En cuanto a la hiperglicemia, se puede establecer que los medicamentos con efecto incretina quedan con el mismo grado de hiperglicemia que la insulina basal bolo, sin embargo, es necesario evaluar estos resultados con cuidado, dado que en los estudios de Rajesh y Pasquel *et al.* (17), se omitieron los resultados de las glucometrías entre 140–200 mg/dl y 10–13 mmol/l.

La hipoglicemia mostró una no inferioridad al comparar los inhibidores de DPP-4 y los agonistas de GLP-1, con el esquema basal bolo de insulina. En la comparación de inhibidores de DPP-4 vs. insulina basal bolo, el OR es de 0,18 y el de los GLP 1 en el que solo se incluye el estudio de Fayman *et al.* (20) es de 0,06. Al comparar

medicamentos de incretina asociados con insulina basal vs. insulina basal bolo, el resultado fue de no inferioridad. Al tener en cuenta estos resultados, se evidencia que los medicamentos de incretina no producen una mayor hipoglucemia, comparados con la insulina, por lo que en el ámbito hospitalario podrían utilizarse.

Como se mencionó anteriormente, el análisis de normoglucemia e hiperglucemia se realizó con base en el número de glucometrías en los rangos establecidos para cada estudio, en cambio, el análisis de hipoglucemia se realizó de acuerdo con el número de pacientes que presentaron un episodio de hipoglucemia definida en todos los estudios menor a 70 mg/dl. Esto es lo que ha podido influir en que haya menor heterogeneidad entre los estudios para la hipoglucemia.

Es importante tener en cuenta que los estudios en este artículo fueron realizados con pacientes médicos y quirúrgicos de baja complejidad, por lo que es necesario evaluar los resultados teniendo en cuenta estas consideraciones, dado que no se pueden extrapolar a pacientes críticos, en cuidado intensivo o que requieran cirugía cardíaca o con hemoglobina glicosilada mayor a 8,5%.

Limitaciones

Los estudios incluidos en este análisis son escasos, con un pequeño número de pacientes, con calidad aceptable y alta heterogeneidad, lo que limita la objetividad de los resultados obtenidos, especialmente en normoglucemia.

Los resultados no pueden extrapolarse a cualquier paciente hospitalizado, deben ser pacientes de baja complejidad y con aceptable control de la diabetes previamente a la hospitalización.

Se requieren estudios en los que se establezcan los niveles de normoglucemia de acuerdo con las guías ADA, puesto que en estos estudios permitieron un valor más elevado de control glucémico considerado como normal.

Todos los desenlaces no se pudieron analizar con las mismas variables, dada la falta de información publicada en los diferentes estudios. Esto influyó en los resultados al tener que hacer una aproximación matemática para el análisis de

los datos de cada uno de los estudios y poderlos comparar entre ellos.

La baja calidad de los estudios por ausencia de un reporte completo de los desenlaces respecto a la normoglucemia y además la inconsistencia e imprecisión no permitió realizar una mejor descripción de los desenlaces evaluados.

Agradecimientos

Damos las gracias al doctor Guillermo Umpierrez, quien amablemente nos brindó su ayuda en la elaboración del manuscrito, facilitándonos la consecución de varios de los artículos de la revisión.

Declaración de fuentes de financiación

Los recursos destinados en la elaboración del estudio son propios de los investigadores.

Conflictos de interés

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de interés en la realización el presente artículo.

Referencias

- [1] Dennis K, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. Estados Unidos: McGraw-Hill Medical; 2018.
- [2] World Health Organization. Global report on diabetes WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. WHO; 2016.
- [3] Mata-Cases M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J. Abordaje de la adherencia en diabetes *mellitus* tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones. Aten Primaria. 2016;48(6):406-20. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.09.001>
- [4] Centers for Disease Control. National Diabetes Statistics Report, 2017 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States Background; 2017. <http://www.http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- diabetes.org/assets/pdfs/basics/cdc-statistics-report-2017.pdf
- [5] Cuenta de Alto Costo–Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. La enfermedad renal crónica en crónica, la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus* en Colombia. Bogotá, Colombia: Cuenta de Alto Costo; 2016.
- [6] Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabet*. 2010;26:95–100. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62005-4)
- [7] Wallia A, Molitch ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes *Mellitus*. *JAMA*. 2014 jun. 11;311(22):2315. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5951>
- [8] Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabet Care*. 2009;32(6):1119–31. <https://doi.org/10.2337/dc09-9029>
- [9] American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. *Diabet Care*. 2016 en. 1;39 suppl. 1:S99–104. <https://doi.org/10.2337/dc16-S016>
- [10] Stuart K, Adderley NJ, Marshall T, Rayman G, Sitch A, Manley S, *et al.* Predicting inpatient hypoglycaemia in hospitalized patients with diabetes: a retrospective analysis of 9584 admissions with diabetes. *Diabet Med*. 2017;34(10):1385–91. <https://doi.org/10.1111/dme.13409>
- [11] Macdonald JJ, Neupane S, Gianchandani RY. The potential role of incretin therapy in the hospital setting. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2015;1(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40842-015-0005-5>
- [12] Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12(1):87–100. <https://doi.org/10.1517/13543784.12.1.87>
- [13] Aylwin H. Nuevos Fármacos en Diabetes *Mellitus*. *Rev Méd Clín Condes*. 2016 mzo.;27(2):235–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.013>
- [14] Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabet Res Care*. 2017;5(1):e000394. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000394>
- [15] Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, *et al.* Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3430–5. <https://doi.org/10.2337/dc13-0277>
- [16] Umpierrez GE, Cardona S, Chachkhiani D, Fayfman M, Saiyed S, Wang H, *et al.* A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin–LTC Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(5):399–404.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.11.002>
- [17] Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, *et al.* Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):125–33. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30402-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30402-8)
- [18] Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, *et al.* Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):837–43. <https://doi.org/10.1111/dom.13587>
- [19] Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, Hachiya H, Mori A. Dulaglutide–combined

- basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. *J Diabetes Investig.* 2019;67(supl. 1):1087. <https://doi.org/10.2337/db18-1087-P>
- [20] Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, Mize DL, Anzola I, Urrutia MA, *et al.* A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(3):450–6. <https://doi.org/10.2337/dc18-1760>
- [21] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2022, Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2022 en. 1;40(1):10–38. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>

Revisión

GLP-1RA en el manejo de diabetes *mellitus* tipo 2: una validación de revisiones sistemáticas

Francy Cantor Cruz ¹, Olga Gómez Gómez ¹, Fredy Mendivelso Duarte ¹, Pilar Cristina Ruiz ²,
Oswaldo Rincón Sierra ³, Erika Yama Mosquera ⁴, Ernesto Moscoso Martínez ⁵,
Luisa Fernanda Bohórquez ⁶, Camilo Gonzalez ⁷, Juan Ramón Acevedo Peña ¹,
Ricardo Antonio Espitia Malagon ⁸, Diego Pinto Pinzón ⁹, Nancy Yomayusa Gonzalez ¹

¹Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC), Bogotá, Colombia

²Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

³Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

⁴Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

⁵Clínica Reina Sofia, Bogotá, Colombia

⁶Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁷Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

⁸EPS Sanitas, Bogotá, Colombia

⁹Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Cantor-Cruz F, Gómez-Gómez O, Mendivelso-Duarte F, Ruiz PC, Rincón-Sierra O, Yama-Mosquera E. GLP-1RA en el manejo de diabetes *mellitus* tipo 2: una validación de revisiones sistemáticas. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e601. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.601>

Recibido: 5/Agosto/2020

Aceptado: 16/Marzo/2022

Publicado: 22/Marzo/2022

Resumen

Contexto: la diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica grave con una prevalencia mundial del 8,5% en mayores de 18 años, de los cuales el 90% pertenecen al tipo 2 (DMT-2). Una opción farmacológica para su manejo son los GLP-1RA, los cuales tienen una eficacia en la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de entre 0,9 y 1,6%.

Objetivo: sintetizar la evidencia de revisiones sistemáticas sobre la seguridad de los GLP-1RA para desenlaces cardiovasculares y renales comparados con terapia estándar en pacientes adultos con DMT-2 y la efectividad reportada.

Metodología: se realizó una búsqueda amplia y sistemática de literatura en Medline y OVID con métodos complementarios de búsqueda. La selección y la extracción de datos fue independiente y pareada, y la calidad metodológica fue evaluada con SING. Como intervención se evaluaron: liraglutida, lixisenatida, albiglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida, taspoglutida y efpeglenatida comparados con placebo o terapia activa.

Destacados

- Los GLP-1RA comparados contra placebo o terapia activa muestran una tendencia hacia el efecto protector para los desenlaces cardiovasculares y renales de los pacientes con DMT-2.
- Los análisis agrupados de los GLP-1RA en algunos casos reportan una significancia estadística que pierde efecto en los análisis individuales de cada molécula.
- Las características basales de los pacientes incluidos en cada estudio primario son

 **Correspondencia:** Francy Cantor-Cruz. calle 127 #20-56, piso 3, Clínica Pediátrica, Bogotá, Colombia.
Correo-e: fcantor@unal.edu.co

Resultados: diecisiete estudios fueron incluidos, los cuales agruparon 47 ensayos clínicos únicos. Los resultados muestran una tendencia en el efecto protector para los desenlaces cardiovasculares y renales, pero muy pocos muestran ser estadísticamente significativos cuando se analizan individualmente las moléculas en los estudios que también se reportan contradicciones en la dirección del efecto para algunos desenlaces cardiovasculares.

Conclusiones: los resultados deben ser interpretados con cautela dada la variabilidad y la contradicción en la dirección del efecto en algunos casos. Su uso en la práctica clínica se sugiere esté orientado por las características basales de los pacientes y los resultados individuales de seguridad de cada molécula.

Palabras clave: diabetes mellitus, type 2 (mesh); glucagon-like peptide-1(mesh); cardiovascular risk factor (mesh); renal insufficiency (mesh); hypoglycemia (MeSH).

heterogéneas, por lo que se sugiere tenerlas en cuenta en la extrapolación de resultados y el uso de la información en la práctica clínica.

GLP-1RA in the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of systematic reviews

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a serious chronic disease with a worldwide prevalence of 8.5% in people over 18 years of age, of which 90% belong to type 2; A pharmacological option for its management is GLP-1RA, which has an efficacy in reducing glycosylated hemoglobin (HbA1c) of 0.9 to 1.6%.

Purpose: To synthesize the evidence from systematic reviews on the safety of GLP-1RA for cardiovascular and renal outcomes compared with standard therapy in adult patients with T2DM and the reported effectiveness.

Methodology: A comprehensive and systematic literature search was performed on Medline and Ovid with complementary search methods. Data selection and extraction was independent and paired. The methodological quality was evaluated with SING. The following were evaluated as intervention: Liraglutide, Lixisenatide, Albiglutide, Semaglutide, Dulaglutide, Exenatide, Taspoglutide and Efpeglenatide compared with placebo or active therapy.

Results: Seventeen studies were included, which grouped 47 unique clinical trials. The results show a trend in the protective effect for cardiovascular and renal outcomes, but very few analyses show to be statistically significant when the molecules are analyzed individually, also reporting contradictions in the direction of the effect for some cardiovascular outcomes.

Conclusions: The results should be interpreted with caution given the variability and contradiction in the direction of the effect in some cases. We suggest to decide their use in clinical practice according to the baseline characteristics of the patients and the individual safety results of each molecule.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2 (MeSH); Glucagon-Like peptide-1(MeSH); Cardiovascular Risk Factor (MeSH); Renal Insufficiency (MeSH); Hypoglycemia (MeSH).

Highlights

- GLP-1RAs compared against placebo or active therapy show a trend toward a protective effect for cardiovascular and renal outcomes in patients with T2DM.
- Pooled analyses of GLP-1RAs in some cases report statistical significance that loses effect in individual molecule analyses.
- The baseline characteristics of the patients included in each primary study are heterogeneous, so it is suggested that they be taken into account in the extrapolation of results and the use of the information in clinical practice.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica grave con una prevalencia mundial del 8,5% en mayores de 18 años (1) para el 2018, alcanzando 425 millones de adultos entre 20 a 79 años en 2017, según la Federación Internacional de Diabetes (2), de los cuales se estima que el 90% pertenece al tipo 2 (DMT-2) (3).

Esta es considerada como una de las cuatro enfermedades no transmisibles que generan una mayor carga de morbilidad a nivel mundial, que alcanza una mortalidad de cuatro millones de muertes para el 2017, de las cuales el 43% ocurrieron en personas menores de 70 años (4), y genera un alto impacto económico, tanto a nivel nacional como en el gasto del bolsillo de los pacientes, calculándose un gasto

directo por año a nivel mundial de más de USD 827 mil millones (5).

Dentro de las complicaciones que se presentan con el curso de esta enfermedad, se encuentran:

- 1) Pérdida de la visión, llegando a ser moderada, severa y ceguera hasta en el 2,6% a nivel mundial.
- 2) Insuficiencia renal terminal, de la cual es atribuible a la diabetes hasta el 80% de los casos.
- 3) Incidentes cardiovasculares, los cuales se presentan de dos a tres veces más en esta población que en la población general.
- 4) Amputación de los miembros inferiores, con una incidencia de $3,5 \times 1000$ personas diagnosticadas con diabetes (4).

Una opción farmacológica para el manejo de la diabetes son los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA), los cuales son terapias basadas en incretina que buscan aumentar la respuesta de la insulina a la glucosa, ralentizar el vaciado gástrico y suprimir la secreción de glucagón, activando la secreción de glucosa hepática y aumentando la saciedad, con una eficacia demostrada en la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 0,9 y 1,6% (6).

En los últimos años, ha proliferado el desarrollo de estudios primarios y las revisiones sistemáticas, con el objetivo de evaluar los efectos cardioprotectores de los GLP-1RA que han mostrado resultados contradictorios, tanto en la dirección del efecto como en su magnitud y precisión. Además de estas contradicciones, también se encuentran vacíos del conocimiento sobre el efecto del GLP-1RA en los desenlaces renales, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue sintetizar la evidencia de revisiones sistemáticas sobre la seguridad de los GLP-1RA para desenlaces cardiovasculares y renales comparados con terapia estándar en pacientes adultos con DMT-2 y la efectividad reportada.

Materiales y métodos

Criterios de inclusión y exclusión

Tipos de estudios. Se incluyeron revisiones sistemáticas con metaanálisis de ensayos clínicos

que reportaran al menos uno de los desenlaces primarios de interés, limitando los resultados a estudios publicados en los últimos ocho años. Se excluyeron estudios con poblaciones específicas como: raza; etnia; prácticas relacionadas con la religión; revisiones con actualizaciones publicadas, en cuyo caso se incluyó únicamente la revisión más reciente; revisiones con metaanálisis en red que no tuvieran metaanálisis convencional o pareado; estudios en los que se combinaron varios medicamentos como inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPPA4), inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) entre otros en el metaanálisis, y no se estratificó la información por subgrupos o específicamente para GLP-1RA.

Tipos de participantes. Se incluyeron estudios que tuvieran pacientes mayores de 18 años con diagnóstico principal de DMT-2. Se excluyeron las revisiones que incluyeran dentro de los estudios primarios pacientes con diabetes gestacional o población menor de 18 años y que no presentaran un análisis diferencial por edad.

Tipo de intervención. Se incluyeron los estudios que reportaron como intervención cualquier GLP-1RA como monoterapia o terapia combinada, independiente de dosis, frecuencia o vía de administración utilizada.

Tipo de comparador. Se incluyeron los estudios que reportaron como comparador placebo o cualquier terapia de insulina o incretina diferente a GLP-1RA, administrados como monoterapia o terapia combinada.

Desenlaces de interés. Los desenlaces primarios fueron cardiovasculares y renales. En los desenlaces cardiovasculares se incluyeron: muerte por causa cardiovascular, ataque cerebrovascular no fatal (ACV no fatal), infarto agudo de miocardio no fatal (IAM no fatal), hospitalización por falla cardíaca y el compuesto de desenlaces cardiovasculares adversos mayores (MACE III y IV). Para los desenlaces renales se incluyeron: progresión de enfermedad renal, progresión de albuminuria, reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) < 40% o duplicación de creatinina, necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) como diálisis, trasplante de riñón o TFG < 15 y muerte por causa renal. En cuanto a

los desenlaces secundarios de eficacia y seguridad se incluyeron: disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y disminución en la incidencia de eventos de hipoglicemia, respectivamente.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda. La búsqueda fue comprehensiva y altamente sensible. Se utilizaron como términos clave "GLP-1" y "Diabetes mellitus tipo 2" en

lenguaje controlado y libre, de acuerdo con la fuente de consulta (tabla 1). Dos bases de datos Medline (PubMed) y OVID fueron consultadas, complementándose con técnicas de bola de nieve y consulta a expertos para identificación de otros estudios adicionales. La búsqueda se realizó el 16 de noviembre del 2021 y se revisaron los estudios publicados desde el 2014 hasta esa fecha.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda utilizada para la revisión

GLP-1	Diabetes mellitus tipo 2
MeSH terms: Glucagon-Like Peptide 1; Glucagon Like Peptide 1; GLP-1; GLP 1; Glucagon-Like Peptide-1	MeSH terms: Diabetes Mellitus, Type 2; Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent; Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant; Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant; Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent; Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent; Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Stable; Stable Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type II; NIDDM; Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent; Diabetes Mellitus, Maturity-Onset; Diabetes Mellitus, Maturity Onset; Maturity-Onset Diabetes Mellitus; Maturity Onset Diabetes Mellitus; MODY; Diabetes Mellitus, Slow-Onset; Diabetes Mellitus, Slow Onset; Slow-Onset Diabetes Mellitus; Type 2 Diabetes Mellitus; Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus; Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus; Maturity-Onset Diabetes; Diabetes, Maturity-Onset; Maturity Onset Diabetes; Type 2 Diabetes; Diabetes, Type 2; Diabetes Mellitus, Adult-Onset; Adult-Onset Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Adult Onset
(Glucagon?Like Peptide 1 OR GLP?1)	(("Diabetes Mellitus" AND (Noninsulin?Dependent OR Ketosis?Resistant OR Non?Insulin?Dependent OR Stable OR "Type II" OR Maturity?Onset OR Slow?Onset OR "Type 2")) OR (NIDDM OR MODY OR ("Diabetes Type 2")))
Estrategia de búsqueda: (((Glucagon?Like Peptide" 1 OR "GLP?1") AND (("Diabetes Mellitus" AND (Noninsulin?Dependent OR Ketosis?Resistant OR Non?Insulin?Dependent OR Stable OR "Type II" OR Maturity?Onset OR Slow?Onset OR "Type 2")) OR (NIDDM OR MODY OR ("Diabetes Type 2"))))	

Fuente: elaboración propia.

Selección y extracción de datos. La selección de los estudios se realizó pareada por varios revisores y de manera independiente. La extracción fue realizada por un revisor y examinada por un segundo en una herramienta estandarizada en Microsoft Excel®. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Análisis de los datos. Se realizó un análisis descriptivo de síntesis narrativa de la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces de interés, teniendo como unidad de análisis el estimador reportado en las revisiones incluidas. También se extrajeron las definiciones para MACE, compuesto renal e hipoglicemia cuando estuvieron disponibles. Gráficamente, los resultados se agruparon en un forest plot por cada desenlace y medida del efecto y el análisis comparativo se realizó de acuerdo con esto.

Medida del efecto del tratamiento. Se tomaron como estimadores del efecto los RR, OR y HR y sus correspondientes intervalos de confianza reportados en las revisiones sistemáticas o el material suplementario.

Calidad metodológica de los estudios incluidos. Los estudios incluidos se evaluaron por un revisor experimentado con la herramienta SING para revisiones sistemáticas que evalúa 12 criterios sobre la pregunta y los criterios de inclusión, estrategia de búsqueda, selección de estudios y extracción de datos, calidad

metodológica de los estudios primarios, análisis de datos, abordaje de los posibles sesgos y conflictos de interés. Cada criterio se calificó como SÍ/NO/No puedo decir. La calidad general de cada estudio se graduó como alta, aceptable, baja o inaceptable. Los estudios de calidad "inaceptable" fueron excluidos de esta revisión.

Resultados

Descripción de los estudios incluidos

Este estudio contó con un protocolo de investigación previo a su desarrollo. La búsqueda arrojó 4505 registros, de los cuales, después de eliminar duplicados y aplicar los filtros, se tamizaron por título y resumen: 137 estudios. De estos, 26 fueron seleccionados para revisión en texto completo y 17 fueron finalmente incluidos como se muestra en la figura 1. En total, se incluyeron 47 ensayos clínicos únicos, aunque en tres revisiones no se pudo acceder a la información completa de algunos de los estudios analizados disponibles en material suplementario (20, 22, 23). 12 de las revisiones incluyeron todos o algunos de los siguientes ensayos clínicos: Elix, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony, Rewind, Pioneer 6, Amplitude-O. Los tamaños de muestra de los estudios primarios variaron entre 17 y 14 752 participantes.

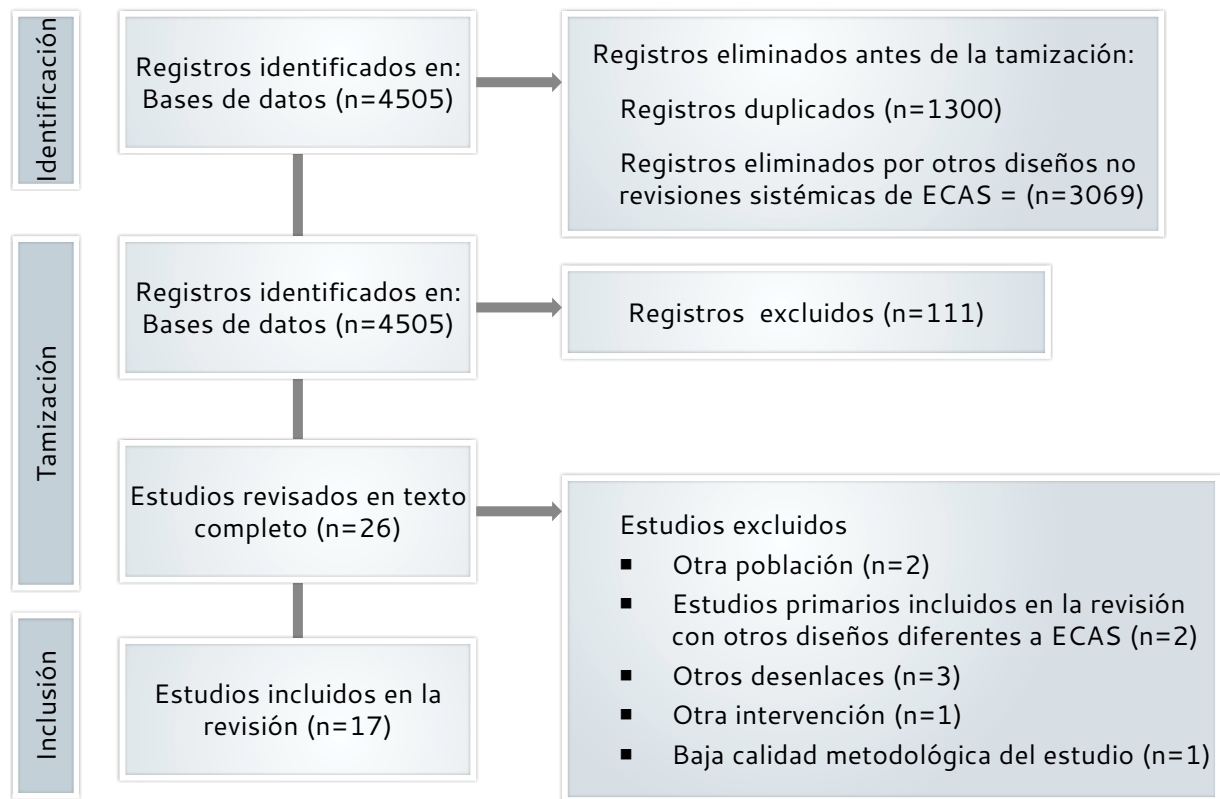


Figura 1. Flujograma Prisma de los estudios incluidos en esta revisión

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a las características de los participantes, el rango de edad promedio estuvo entre 50 y 74 años y la proporción de hombres entre el 47,1 y el 75%. La duración de la diabetes tuvo un rango promedio de 5 a 15,3 años, la media basal de HbA1c fue de 7 a 9, el índice de masa corporal (IMC) fue de 24,4 a 33,3 kg/m² y la glucosa plasmática en ayunas (FPG) de 7,1 a 10,0 mmol/L (126 a 180 mg/g). En cuanto a la raza (cuando fue reportado este dato), los pacientes blancos fueron entre el 68,3 y el 84,1% de los participantes; afrodescendientes entre el 3,4 y el 8,7%; asiáticos entre el 8,1 y el 12,1% y "otros" entre el 8,1 y el 8,6%. Por etnia, los hispanos fueron entre el 7,5 y el 31,1%.

Algunos estudios incluyeron pacientes con riesgo con presencia de enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardiovascular establecida, sobrepeso u obesidad. La información descriptiva de los pacientes debe interpretarse con cautela, ya que no fue reportada en todos los estudios (tabla 2).

Los GLP-1RA incluidos fueron liraglutida, lixisenatida, albiglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida, taspoglutida y efpeglenatida, utilizados como monoterapia o terapia complementaria o combinada con terapia activa (glimepirida, metformina o rosiglitazona). Las intervenciones fueron comparadas contra terapias antidiabéticas activas o placebo, las cuales pese a ser reportadas como placebo por las revisiones, incluían en los estudios primarios alguna terapia de base.

Calidad metodológica de los estudios

El 47% (n = 8) de los estudios incluidos tuvieron una calidad metodológica alta y los restantes (n = 9) fueron de calidad moderada. Solo uno estudio tuvo calidad "inaceptable" y fue excluido de esta revisión. Los criterios que más se incumplieron fue la búsqueda comprehensiva de estudios y la evaluación de sesgos de publicación (tabla 3).

Tabla 2. Características de estudios y participantes incluidos en la revisión

Autor y año	N° de ensayos clínicos (EC)	Objetivo	Nombre de los EC	Características de los pacientes	Intervención	Comparador
(7)	8 ensayos clínicos 60 080 pacientes	Examinar el efecto general de GLP-1RA sobre la eficacia cardiorrenal para ver si estos nuevos hallazgos podrían extender la generalización de los ensayos de GLP-1RA.	Elixa, 2015 (lixisenatida)	N.º de participantes en el ensayo = 6068 Promedio de edad de los pacientes = 60,3 años Proporción de mujeres = 2894 (30,7%) Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida = 6068 (100%). Historia de insuficiencia cardíaca = 1922 (20,3%). TFG < 60 ml/min/1,73m ² = 1407 (23,2%). Tiempo de seguimiento = 2,1 años. Promedio de duración de DMT-2 = 9,2 ± 8,2 años.	Lixisenatida una vez al día, inyección subcutánea, dosis máxima de 20 mg.	Placebo + terapia de fondo, agente antidiabético oral o insulina.
			Leader, 2016 (liraglutida)	N.º de participantes en el ensayo = 9340 Promedio de edad de los pacientes = 64,3 años Proporción de mujeres = 3337 (35,7%) Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida = 6775 (72,5%); Historia de insuficiencia cardíaca = 1667 (17,8%); TFG < 60 ml/min/1,73m ² = 2158 (23,1%). Tiempo de seguimiento = 3,8 años. Promedio de duración DMT-2 = 12,8 ± 8,0 años.	Liraglutida una vez al día, inyección subcutánea, dosis máxima de 1,8 mg.	Placebo + terapia de fondo, agente antidiabético oral o insulina.
			Sustain-6, 2016 (semaglutida)	N.º de participantes en el ensayo = 3297 Promedio de edad de los pacientes = 64,6 años Proporción de mujeres = 1295 (39,3%) Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida = 2735 (83,0%). Historia de insuficiencia cardíaca = 777 (23,6%); TFG < 60 ml/min/1,73m ² = 939 (28,5%). Tiempo de seguimiento = 2,1 años Promedio de duración de DMT-2 = 14,1 ± 8,2 años.	Semaglutida una vez a la semana, inyección subcutánea 0,5 mg o 1,0 mg.	Placebo 0,5 o 1,0 mg + terapia de fondo, agente antidiabético oral o insulina.

(7)	8 ensayos clínicos 60 080 pacientes	Examinar el efecto general de GLP-1RA sobre la eficacia cardiorrenal para ver si estos nuevos hallazgos podrían extender la generalización de los ensayos de GLP-1RA.	Excel, 2017 (exenatida)	N.º de participantes del ensayo = 14 752 Promedio de edad de los pacientes = 62,0 años Proporción de mujeres = 5603 (38,0%) Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida = 10 782 (73,1%). Historia de insuficiencia cardíaca = 2389 (16,2%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 3191 (21,6%). Tiempo de seguimiento = 3,2 años. Promedio de duración de DMT-2 = 12 años.	Exenatida una vez a la semana, inyección subcutánea, 2 mg.	Placebo + terapia de fondo agente antidiabético oral o insulina.
			Harmony, 2018 (albiglutida)	N.º de participantes en el ensayo = 9463 Promedio de edad de los pacientes = 64,1 años. Proporción de mujeres = 2894 (30,6%) Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida = 9463 (100%). Historia de insuficiencia cardíaca = 1922 (20,3%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = NA Tiempo de seguimiento = 1,6 años. Promedio de duración de DMT-2 = 14,1 años.	Albiglutida sin dato de dosis ni vía de administración reportada por la revisión.	Placebo + terapia de fondo, agente antidiabético oral o insulina.
			Rewind, 2019 (dulaglutida)	N.º de participantes del estudio = 9901 Edad promedio = 66,2 años Porcentaje de pacientes hombres = 5312 (53,7%) Participantes con enfermedad cardiovascular establecida = 3109 (31,4%). Historia de insuficiencia cardíaca = 853 (8,6%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 2199 (22,2%).	Dulaglutida	Placebo
			Pioneer 6, 2019 (semaglutida)	N.º de participantes del estudio = 3183 Edad promedio = 66,0 años Porcentaje de pacientes hombres = 2176 (68,4%) Participantes con enfermedad cardiovascular establecida = 2695 (84,7%) Historia de insuficiencia cardíaca = 388 (12,2%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 856 (26,8%).	Oral semaglutida	Placebo

(7)	8 ensayos clínicos 60 080 pacientes	Examinar el efecto general de GLP-1RA sobre la eficacia cardiorrenal para ver si estos nuevos hallazgos podrían extender la generalización de los ensayos de GLP-1RA.	Amplitude-O, 2021 (Efpeglenatida)	N.º de participantes del estudio = 4076 Edad promedio = 64,5 Porcentaje de pacientes hombres = 2732 (67%) Participantes con enfermedad cardiovascular establecida = 3650 (89,6%) Historia de insuficiencia cardíaca = 737 (18,1%); TFGe < 60 ml/min/1,73m2 = 1287 (31,6%).	Efpeglenatida	Placebo
(8)	11 estudios 93 502 pacientes 6 ensayos clínicos con GLP-1	Recuperar y sintetizar toda la evidencia disponible de ECA de resultados cardiovasculares y renales impulsados por eventos con AR de GLP-1 e inhibidores de SGLT2, con el objetivo de evaluar los efectos cardiovasculares de estas clases de fármacos en pacientes mayores con diabetes tipo 2.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Rewind, Pioneer 6	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.		
(9)	7 ensayos clínicos 560 251 pacientes	El objetivo fue actualizar nuestra revisión sistemática y metaanálisis para incorporar estos nuevos hallazgos. Además, de explorar qué factores podrían afectar los efectos cardiovasculares de las nuevas terapias para la diabetes, mediante metarregión y análisis de subgrupos.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony, Rewind, Pioneer 6	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.		

(10)	7 ensayos clínicos 560 251 pacientes	Evaluar la eficacia y la seguridad de los agonistas de GLP-1RA en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> (DM) tipo 2 para la prevención del ataque cerebrovascular.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony, Rewind, Pioneer 6	Información descrita en el primer estudio de esta tabla. Fight* Este estudio incluyó pacientes con y sin diabetes y no realizó un análisis estratificado, por lo que se excluyeron los desenlaces evaluados en metaanálisis en los que incluyó este estudio.	La mediana de edad fue de 61 años y el 21% (n = 53) eran mujeres. La mediana del IMC fue de 32,0 kg/m ² y el 58% (n = 144) tenía diabetes. El 66% (n = 162) de los pacientes tenía una clase III de la New York Heart Association (NYHA), mientras que el 4% (n = 9) tenía una clase IV de la NYHA. La mediana de la FE fue de 25% (percentiles 25, 75, 19 a 32%) y la mediana de NT-proBNP fue de 1927 pg/ml (percentiles 25, 75, 1037-4048 pg/ml). Diabetes: 58% (n = 144)	Liraglutida	Placebo
					Información descrita en el primer estudio de esta tabla.		
(11)	7 ensayos clínicos 56 004 pacientes	Sintetizar la evidencia disponible mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de los ensayos de resultados cardiovasculares de los agonistas de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony, Rewind, Pioneer 6				
(12)	8 ensayos clínicos 14 608 pacientes		Marre <i>et al.</i> (2009)	N.º de participantes = 695 liraglutida, 114 placebo, 232 rosiglitazona Género M/F (n) = 405/404 vs. placebo / 462/465 vs. rosiglitazona Edad promedio = 56 ambos brazos BMI (kg/m²) promedio = 30,0 placebo / 29,8 rosiglitazona Tiempo promedio duración diabetes (años) = 7 ambos brazos.		Liraglutida + glimepirida	Placebo

(12)	8 ensayos clínicos 14 608 pacientes	Realizamos una revisión del sistema y un metaanálisis de la seguridad y la eficacia cardiovascular de la liraglutida según lo estipulado por las recomendaciones de la FDA, para la evaluación de nuevos tratamientos para la diabetes.	Nauck <i>et al.</i> (2009)	N.º de participantes = 724 liraglutida, 121 placebo, 242 glimepirida Género M/F (n) = 495/350 vs. placebo / 560/406 vs. glimepirida Edad promedio = 57 ambos brazos BMI (kg/m ²) promedio = 31,2 ambos brazos Tiempo promedio duración diabetes (años) = 7 ambos brazos.	Liraglutida + metformina	Placebo o Rosiglitazona
			Russell-Jones <i>et al.</i> (2009)	N.º de participantes = 232 liraglutida, 115 placebo, 234 glargina Género M/F (n) = 189/158 vs. placebo / 273/193 vs. glargina Edad promedio = 57 ambos brazos BMI (kg/m ²) promedio = 30,3 placebo / 30,8 glargina Tiempo promedio duración diabetes (años) = 9 ambos brazos.	Liraglutida + glimepirida o metformina	Placebo o glimepirida
			Zinman <i>et al.</i> (2009)	N.º de participantes = 764 Género M/F (n) = 575/421 Edad promedio = 56 años BMI (kg/m ²) promedio = 32,2 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 9	Liraglutida + metformina o rosiglitazona	Placebo o glargina
			Pratley <i>et al.</i> (2010)	N.º de participantes = 665 Género M/F (n) = 352/313 Edad promedio = 55 años BMI (kg/m ²) promedio = 32,8 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 6	Liraglutida	Sitagliptina
			Seino <i>et al.</i> (2010)	N.º de participantes = 400 Género M/F (n) = 268/132 Edad promedio = 58 años BMI (kg/m ²) promedio = 24,4 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 8	Liraglutida	Glibenclamida

(12)	8 ensayos clínicos 14 608 pacientes	Realizamos una revisión del sistema y un metaanálisis de la seguridad y la eficacia cardiovascular de la liraglutida según lo estipulado por las recomendaciones de la FDA, para la evaluación de nuevos tratamientos para la diabetes.	Garber <i>et al.</i> (2011)	N.º de participantes = 746 Género M/F (n) = 371/375 Edad promedio = 53 años BMI (kg/m ²) promedio = 33 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 5	Liraglutida	Glimepirida
(13)	8 ensayos clínicos 77 242 pacientes En GLP-1 fueron 5 ensayos y 42 920 pacientes	Este metaanálisis tuvo como objetivo proporcionar un contexto clínico y mostrar su eficacia clínica de dos clases de fármacos en poblaciones específicas de pacientes.	Marso <i>et al.</i> (2016).	N.º de participantes = 9340 Género M/F (n) = 6003/3337 Edad promedio = 64,3 años BMI (kg/m ²) promedio = 32,5 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 12,7	Liraglutida	Placebo
(14)	5 ensayos clínicos 42.920 pacientes	Evaluar los efectos de DPP-4i; SGLT2-i y GLP1-RA en la muerte CV, IM, ataque cerebrovascular y hHF.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscl, Harmony	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.		
(15)	4 ensayos clínicos 33 457 pacientes	El objetivo de este metaanálisis de comparación de tratamientos mixtos (MTC) fue determinar los efectos de los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) sobre los resultados cardiovasculares (CV) en pacientes con diabetes tipo 2 (DMT-2).	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscl	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.		

(16)	26 estudios	Evaluar los efectos de los inhibidores de SGLT-2, agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de DPP-4 sobre la albuminuria en pacientes con DMT-2 integrando todos los datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).	Davies (2015)	N.º de participantes = 846 Edad promedio = 54,9 años Porcentaje de hombres = 50,2	Liraglutida 1,8 o 3,0 mg/día.	Placebo
			Davies (2016)	N.º de participantes = 279 Edad promedio = 67,2 años Porcentaje de hombres = 50,5	Liraglutida 0,6 o 1,8 mg/día.	Placebo
			Von (2017)	N.º de participantes = 54 Edad promedio = 65 años Porcentaje de hombres = 81	Liraglutida 0,6 a 1,8 mg/día.	Placebo
			Von (2015)	N.º de participantes = 30 Edad promedio = 61,5 años Porcentaje de hombres = 73,3	Liraglutida 1,2 o 1,8 mg/día.	Sin tratamiento
			Bouchi (2017)	N.º de participantes = 17 Edad promedio = 58,6 años Porcentaje de hombres = 47,1	Liraglutida 0,3 a 0,9 mg/día.	Insulina
			Pfeffer (2015)	N.º de participantes = 6068 Edad promedio = 60,3 años Porcentaje de hombres = 69,3	Lixisenatida 10 a 20 mg/día.	Placebo
			Tonneijck (2017)	N.º de participantes = 35 Edad promedio = 61,5 años Porcentaje de hombres = 65,7	Lixisenatida 10 a 20 mg/día.	Glargina
			Bergental (2010)	N.º de participantes = 325 Edad promedio = 52,5 años Porcentaje de hombres = 51,7	Exenatida 2 mg/semana.	Pioglitazona
			Tonneijck (2016)	N.º de participantes = 52 Edad promedio = 62,6 Porcentaje de hombres = 75	Exenatida 10 mg.	Placebo
			Zhang (2012)	Número de participantes = 31 Edad promedio = 51,2 años Porcentaje de hombres = 74,2	Exenatida 5 mg a 10 mg.	Glimepirida
(16)	11 estudios en GLP-1 con 7908 pacientes		Derosa (2013)	Número de participantes = 171 Edad promedio = 57 años Porcentaje de hombres = 51,5	Exenatida 5 mg a 10 mg.	Placebo

(17)	4 ensayos clínicos 33 457 pacientes	El objetivo fue evaluar la eficacia cardiovascular y de los agonistas de GLP-1RA mediante la realización de un metaanálisis con análisis secuencial de prueba	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.
(18)	4 ensayos clínicos 33 457 pacientes	El objetivo es mostrar la seguridad cardiovascular a largo plazo de los agonistas del receptor GLP-1 para pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel.	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.
(19)	4 ensayos clínicos 33.457 pacientes	Nuestro objetivo fue examinar la eficacia cardiovascular general de lixisenatida, liraglutida, semaglutida y exenatida de liberación prolongada.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel,	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.
(20)	77 ensayos clínicos 60 434 pacientes (33 642 pacientes con GLP-1)	El objetivo de este estudio fue evaluar, en un metaanálisis los efectos de los agonistas de GLP-1 sobre la mortalidad, los principales eventos cardiovasculares no fatales (CV), los eventos renales y retinianos.	No se pudo acceder a la tabla con descripción de los estudios.	La edad varió de 50 a 74 años, el 45% de los pacientes incluidos fueron mujeres y el seguimiento varió de 12 a 195 semanas. Liraglutida, lixisenatida, albiglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida y taspoglutida. Placebo y control activo

			Idorn, 2016 47 pacientes	Promedio de edad en intervención fue de $68,3 \pm 3,1$ años y en el grupo placebo de $65,9 \pm 4,4$ años. El porcentaje de hombres fue del 85%, los años en promedio en diabetes fueron $15,3 \pm 2,3$ (intervención) y $13,0 \pm 2,4$ (placebo). En el grupo de intervención, el estado de ERC fue etapa final requiriendo diálisis, la tasa promedio de filtración glomerular no fue reportada, el promedio de la hemoglobina fue de $6,7 \pm 0,4$. En el grupo control, el estado de ERC fue 5, la tasa promedio de filtración glomerular no fue reportada y la hemoglobina promedio fue de $6,6 \pm 0,4$.	Liraglutida, dosis titulada de 0,6, 1,2 o 1,8 mg.	Placebo o terapias antidiabéticas activas
(21)	21 ensayos controlados con 18 270 pacientes 4 estudios observacionales, con 111 029 pacientes	Realizamos una revisión sistemática para evaluar el posible impacto de los agonistas de GLP-1 en la insuficiencia cardiaca o la hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes tipo 2.	Inagaki 2012; NCT00294723 2010; NCT00318461 2010; NCT00360334 2009; NCT00614120 2010; NCT00701935 2013; NCT00838903 2014; NCT00838916 2014; NCT00839527 2014; NCT00849017 2014; NCT00849056 2014; NCT00855439 2015; NCT00960661 2013; NCT01064687 2015; NCT01075282 2015; NCT01126580 2015; NCT01191268 2014; NCT01512108 2014; NCT01620489 2014; Pratley 2013; Bentley-Lewis 2015 (Elixa)	La edad media de los pacientes osciló entre 52,9 y 67,2 años, el IMC medio fue de 25,6 a 33,3 kg/m ² , la media basal fue de HbA1c de 7,6 a 8,5%, la media fue de FPG de 7,1 a 10,0 mmol/L (126 a 180 mg/gl). Duración media o mediana de la diabetes fue de 2,6 a 11,5 años.	Exenatida (6 estudios), liraglutida (6 estudios), albiglutida (7 estudios), lixisenatida (1 estudio) y taspoglutida (1 estudio).	Insulina glargina, placebo e insulina lispro

(22)	204 estudios, 81 % fueron ensayos clínicos. 3 ensayos clínicos evaluaron los GLP-1	Evaluar la efectividad comparativa y la seguridad de la monoterapia (tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP-4], cotransportador de sodio-glucosa 2 [SGLT-2] e inhibidores del péptido-1 similar al glucagón [GLP-1] agonistas de los receptores) y combinaciones de seleccionadas de metformina en adultos con diabetes tipo 2	No presenta la información de los estudios primarios de GLP-1 incluidos.	La información de las características para este grupo particular de pacientes no es dada en el estudio. Las características generales de los pacientes por todos los ensayos son: los participantes del estudio eran hombres y mujeres con sobrepeso u obesidad con niveles basales de hemoglobina A1c entre 7 y 9%. Alrededor del 45 % de los ECA no informaron raza/etnia. Cuando se informó, solo del 10 al 30% de la población inscrita era de raza no blanca. La mayoría de los estudios excluyeron a las personas mayores y aquellos con condiciones comórbidas clínicamente significativas.	Metformina + SU Metformina + Metformina + basal o pre combinada (3 estudios)	Metformina + GLP-1 (3 estudios) Metformina + insulina basal o pre combinada (3 estudios)
(23)	100 ensayos clínicos 54 758 pacientes de terapias basadas en incretinas y 48 175 controles. 35 estudios fueron de GLP-1. No se pudo acceder a la información de los estudios primarios.	El objetivo fue realizar un metaanálisis actualizado de todas las terapias incretinas disponibles sobre la incidencia de MACE + arritmia e insuficiencia cardíaca.	Exenatida (13 estudios) Liraglutida (7 estudios) Albiglutida (6 ensayos)	Edad promedio (años): 56,8 % Promedio de hombres (IQR): 55,7 (51,7-59) Mediana de la duración del ensayo (semanas): 36 Edad media (años) 58,7 Mediana % de hombres (IQR): 54,3 (50,1-57,6) Mediana de la duración del ensayo (semanas): 36 Edad media (años): 55,3 Mediana % de hombres (RIC): 54,2 (49-55,9) Mediana de la duración del ensayo (semanas): 156	Exenatida dosis media (por día) 20 mcg y 2 mg. Liraglutida, dosis media (por día) 1,2 mg. Albiglutida dosis media (por día) 30 mg.	Placebo (2), tratamiento activo (10), placebo o tratamiento activo (> 3 brazos) (1) Placebo (3), tratamiento activo (3), placebo o tratamiento activo (> 3 brazos) (1) Placebo (3), tratamiento activo (2), placebo o tratamiento activo (> 3 brazos) (1)

(23)	100 ensayos clínicos	El objetivo fue realizar un metaanálisis actualizado de todas las terapias incretinas disponibles sobre la incidencia de MACE + arritmia e insuficiencia cardíaca.	Dulaglutida (3 estudios)	Edad media (años) 56.8 Mediana % de hombres (IQR): 53,5 (48,6–62,5) Mediana de la duración del ensayo (semanas): 52	Dulaglutida dosis media (por día) 0,75 mg.	tratamiento activo (3)
	54 758 pacientes de terapias basadas en incretinas y 48 175 controles. 35 estudios fueron de GLP-1. No se pudo acceder a la información de los estudios primarios.					
			Lixisenatida (6 estudios, uno es Elixia)	Edad media (años): 57,2 Mediana % de hombres (IQR): 49,8 (48,3–51,9) Mediana de la duración del ensayo (semanas): 24	Lixisenatida Dosis media (por día) 20 mg.	Placebo (6)

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Resultados de la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

Criterio/ Estudio	Pregunta y criterios de inclusión	Búsqueda compre- hensiva	Selección pareada	Extracción pareada	Estado de publicación no es criterio de selección	Estudios excluidos enlistados	Presenta características de los estudios incluidos	Evaluación de calidad metodológica	Información de la calidad metodológica usada	Análisis apropiados	Sesgos de publicación	Conflictos declarados	Calidad general
(7)	SÍ	SÍ	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NA	SÍ	Alta
(8)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Aceptable
(9)	SÍ	SÍ	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(10)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(11)	SÍ	NO	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NA	SÍ	Aceptable
(12)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(13)	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Aceptable
(14)	SÍ	NO	No puedo decir	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Aceptable
(15)	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NA	SÍ	Aceptable
(16)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(17)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(18)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Aceptable
(19)	SÍ	NO	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Aceptable
(20)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	Aceptable
(21)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(22)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Aceptable
(23)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta

Fuente: elaboración propia.

Desenlaces primarios

Muerte por causa cardiovascular

Doce estudios (71%) reportaron este desenlace (7, 8, 11-15, 17-20, 23). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector estadísticamente significativo para muerte por causa cardiovascular, excepto Gargiulo (2017), que al compararlos contra tratamiento activo encontró una pérdida en el efecto (RR: 0,63, CI 95% 0,25-1,56).

Al analizar las moléculas de manera separada, los estudios también reportaron un efecto protector, aunque con pérdida del efecto por imprecisión estadística en todas (17, 20, 23), excepto en liraglutida, para la que se reportó RR: 0,77, CI 95% 0,65-0,91 (12); RR: 0,78, CI 95% 0,66-0,93 (20), HR: 0,78, CI 95%: 0,66-0,93 (17). La evaluación individual de albiglutida tuvo un RR = 1,68 CI 95% 0,23-5,77 (20) y exenatida tuvo RR = 1,68 CI 95% 0,28-9,87 (23) que por el contrario mostraron un incremento estadísticamente significativo del riesgo con su uso (figura 2).

A. Muerte por causa cardiovascular

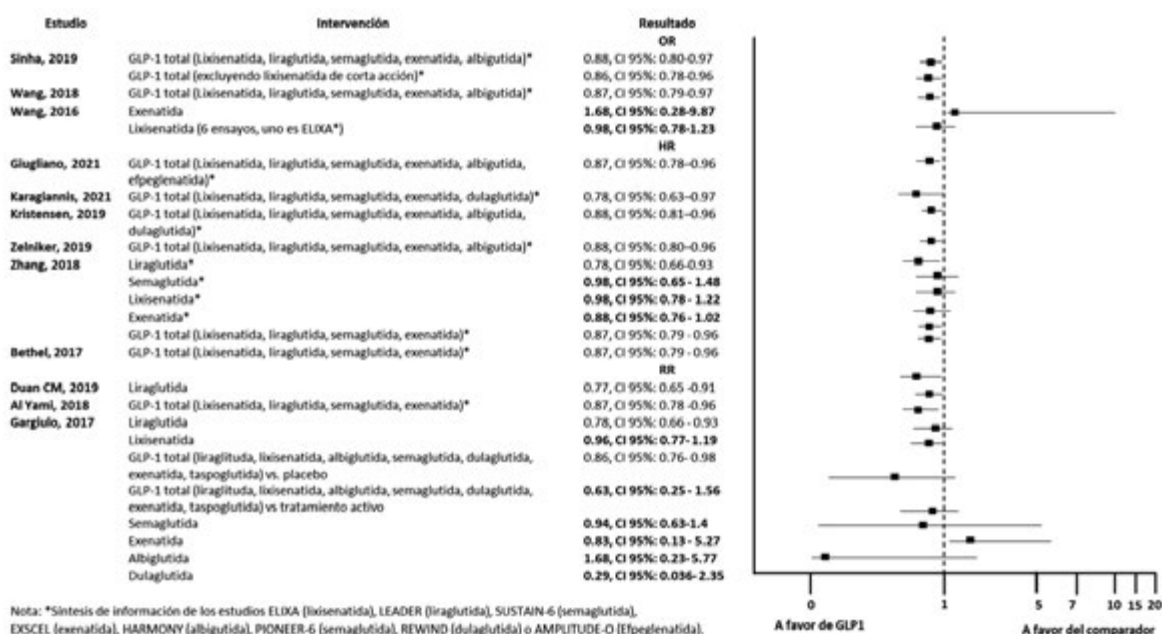


Figura 2. Forest plot para muerte por causa cardiovascular

Fuente: elaboración propia.

Ataque cerebrovascular no fatal (ACV)

Diez estudios (59%) reportaron este desenlace (7, 8, 10, 12-15, 17, 18, 23). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector estadísticamente significativo para ACV no fatal, excepto Wang (2018) y Duan (2019), los cuales mostraron una pérdida en el efecto de OR: 0,88,

CI 95% 0,76-1,03 y RR: 0,86, CI 95% 0,70-1,04, respectivamente.

Al analizar las moléculas de manera separada, los estudios reportaron contradicciones en la dirección del efecto para liraglutida (17) y exenatida (23), notando tanto un efecto protector como una asociación al incremento del riesgo de ACV no fatal, aunque en todos los casos no

tuvieron significancia estadística. En cuanto a lixisenatida (17, 18) y dulaglutida (23), se encontró asociación con el incremento del riesgo de ACV no fatal, mientras que albiglutida (23) y semaglutida

(17) mostraron un efecto protector, esta última fue la única con significancia estadística (HR: 0,61, CI 95% 0,38–0,99) (figura 3).

B. ACV no fatal

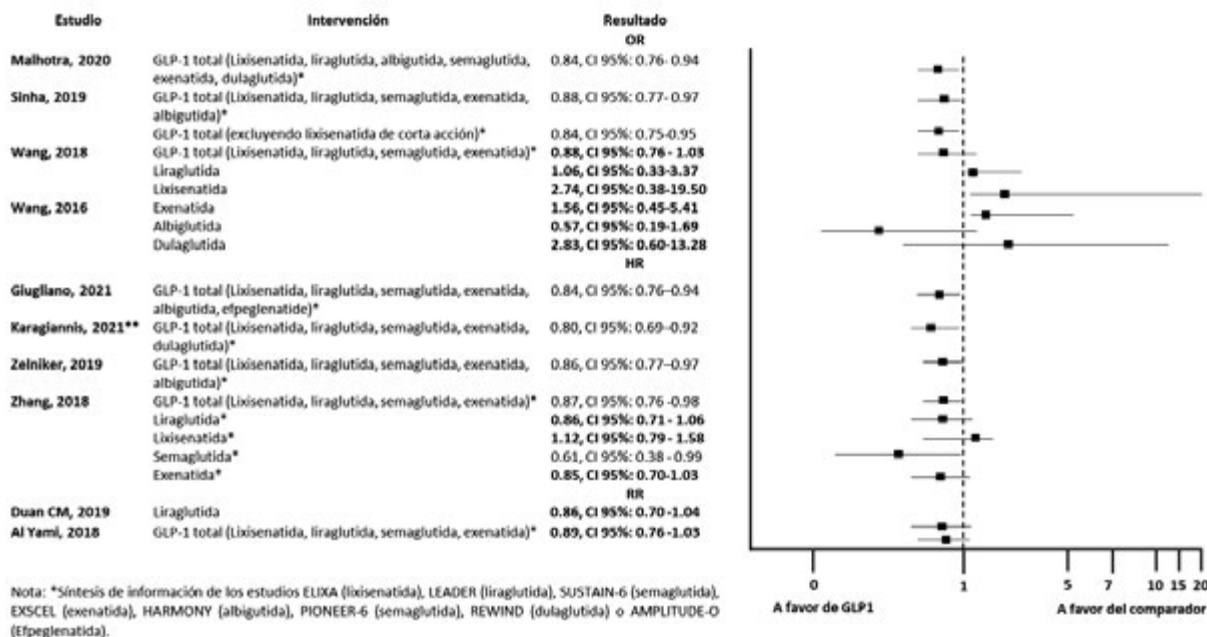


Figura 3. Forest plot para ACV no fatal

Fuente: elaboración propia.

Infarto agudo de miocardio no fatal (IM no fatal)

Nueve estudios (53%) reportaron este desenlace (7, 8, 12–15, 17, 18, 23). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector para IM no fatal, sin embargo, solo tres reportaron resultados estadísticamente significativos (8, 13, 14). Al analizar las moléculas de manera separada, los estudios reportaron contradicciones

en la dirección del efecto para liraglutida (23, 17), un efecto protector para exenatida (23, 17), liraglutida y semaglutida (17) aunque sin significancia estadística y para dulaglutida (23) y liraglutida (12) pero estadísticamente significativas. Las moléculas asociadas con un incremento en el riesgo de IM no fatal fueron lixisenatida (17) y albiglutida (23) aunque no reportaron significancia estadística (HR: 1,03, CI 95% 0,87–1,22; OR: 1,20, CI 95% 0,57–2,47, respectivamente) (figura 4).

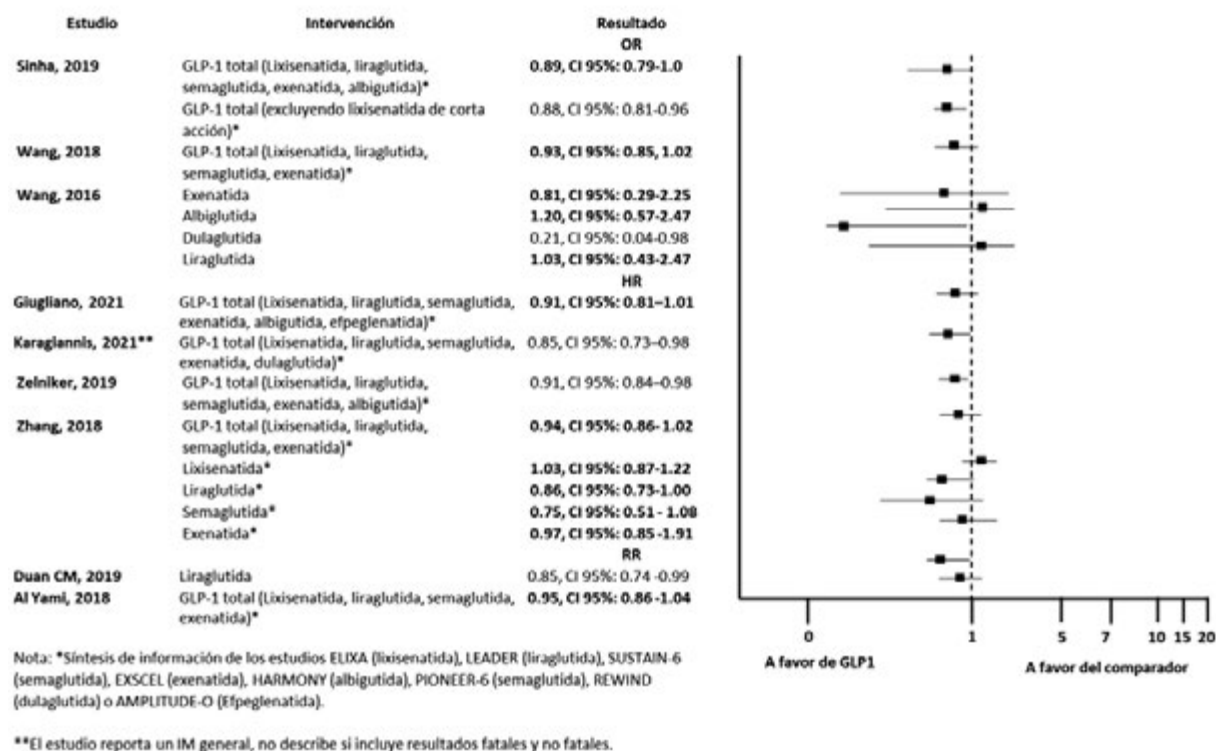
C. IM no fatal

Figura 4. Forest plot para IM no fatal

Fuente: elaboración propia.

Hospitalización por falla cardíaca

Ocho estudios (47%) reportaron este desenlace (7, 8, 13-15, 17, 18, 21). Todos los que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector para hospitalización por falla cardíaca, sin embargo, el efecto fue nulo en todos por imprecisión estadística, excepto en Giugliano (2021) que incorporó al análisis el estudio de Amplitude-O (efpeglenatida), reportando un resultado estadísticamente significativo (HR: 0,90, CI 95% 0,83-0,98). Al analizar las moléculas de manera separada, los estudios reportaron una asociación del incremento del riesgo para semaglutida (13, 17) para hospitalización por falla cardíaca, aunque sin significancia estadística. Las otras moléculas mostraron un efecto protector, pero no estadísticamente significativo (figura 5).

Eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés)

Nueve estudios (53%) reportaron este desenlace, utilizando diferentes definiciones del compuesto como MACE de tres componentes, MACE de cuatro componentes y otros definidos por los mismos autores (7-9, 11-13, 17-19) (figura 6). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector para MACE, excepto el estudio de Zelniker (2019), que en pacientes con factor de riesgo múltiple mostró un incremento del riesgo pero no fue estadísticamente significativo (HR: 1,03, CI 95% 0,87-1,23). Al analizar las moléculas de manera separada, Zhang (2018) encontró un efecto protector para liraglutida, semaglutida y exenatida, aunque la última no fue estadísticamente significativa (HR: 0,91, CI

D. Hospitalización por falla cardíaca

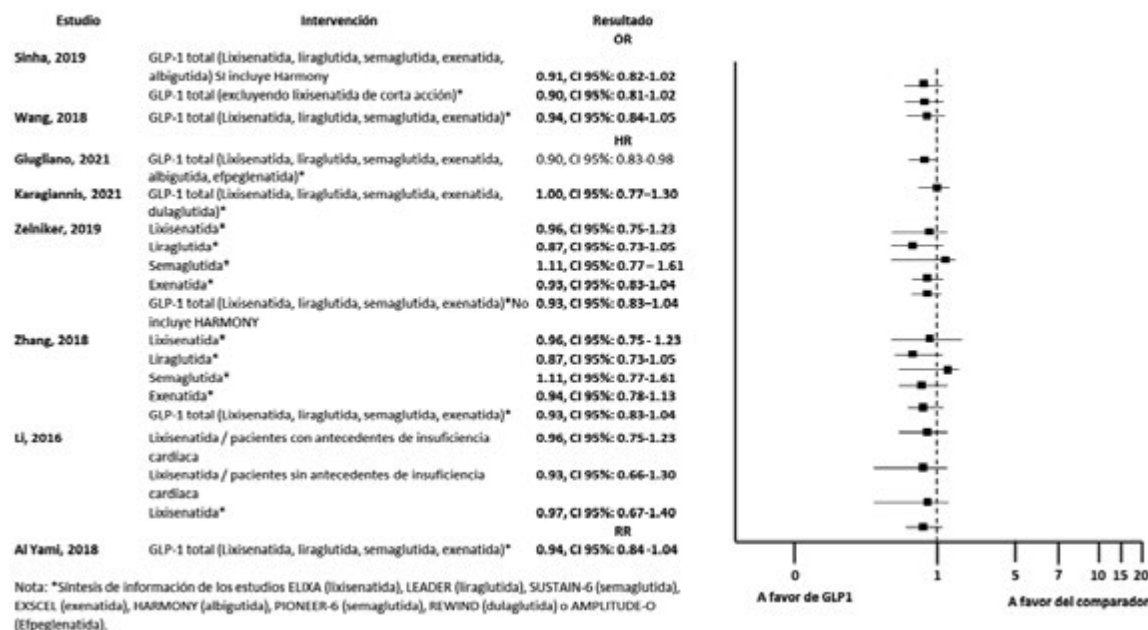


Figura 5. Forest plot para hospitalización por falla cardíaca

Fuente: elaboración propia.

E. MACE

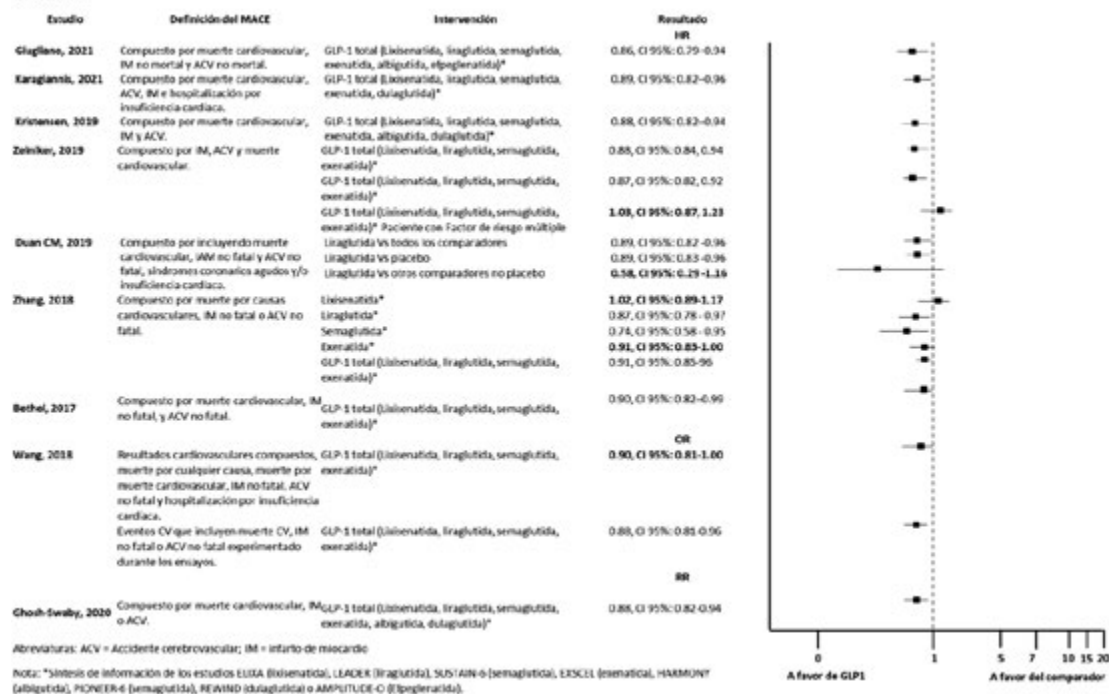


Figura 6. Forest plot para eventos cardiovasculares mayores (MACE)

Fuente: elaboración propia.

95% 0,83–1,00), mientras que para lixisenatida mostró un incremento del riesgo aunque tampoco fue significativo estadísticamente (HR: 1,02, CI 95% 0,89–1,17).

Al realizar análisis por subgrupos un estudio (17) encontró que los GLP-1RA son protectores en el desarrollo de MACE en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, en mayores de 65 años, para ambos géneros, aunque tienen un efecto mayor en un 2% en las mujeres; para los asiáticos, en pacientes con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²; en pacientes con nivel de hemoglobina glucosilada $\geq 8,0$ –8,5%; cuando tiene o no terapia de insulina aunque el efecto es mayor en un 2% si no tienen;

cuando tienen una duración de diabetes mayor o igual a 15 años; o con un TFG estimada ≥ 30 mL/min/1,73m².

En el mismo año, otro estudio (18) analizó los mismos ensayos clínicos pero con un compuesto de resultados cardiovasculares (denominado así dentro del estudio, no como MACE) más amplio, que incluía muerte por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca y concluyó que el efecto protector de los GLP-1RA se daba únicamente en hombres, en razas negra y asiática, en TFG ≥ 60 mL/min/1,73m², así como en una tasa TFG < 60 mL/min/1,73m² y con enfermedades cardiovasculares establecidas (tabla 4).

Tabla 4. Descripción de los análisis por subgrupo en el que evaluaron MACE con los estimadores reportados en las revisiones

Estudio	Intervención	Comparador	Resultado (MACE)
(13)	MACE definido como el compuesto de infarto agudo de miocardio, ataque cerebrovascular y muerte cardiovascular.		
	GLP-1 total (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,88, 95% CI 0,84–0,94
	GLP-1 total (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)* Paciente con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,87, 95% CI 0,82–0,92
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)* Paciente con factor de riesgo múltiple	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 1,03, 95% CI 0,87–1,23
(17)	MACE definido como el compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no fatal.		
	Lixisenatida*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 1,02 CI 95% 0,89–1,17
	Liraglutida*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,87 CI 95% 0,78–0,97
	Semaglutida*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,74 CI 95% 0,58 – 0,95

(17)	Exenatida*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,91 CI 95% 0,83-1,00
	GLP-1 total (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,91 CI 95% 0,85-0,96
	Edad < 65 años		HR = 0,92 (0,77-1,10)
	≥ 65 años		HR = 0,85 (0,79-0,93)
	Género masculino		HR = 0,91 (0,85-0,98)
	Género femenino		HR = 0,87 (0,78-0,98)
	Raza blanca		HR = 0,94 (0,88-1,01)
	Raza negra		HR = 0,77 (0,59-1,00)
	Raza asiática		HR = 0,78 (0,62-0,97)
	Índice de masa corporal < 30 kg/m ²		HR = 0,93 (0,83-1,05)
	≥ 30 kg/m ²		HR = 0,88 (0,81-0,96)
	Nivel de hemoglobina glucosilada < 8,0-8,5%		HR = 0,91 (0,83-1,00)
	≥ 8,0-8,5%		HR = 0,89 (0,82-0,97)
	Terapia con insulina: sí		HR = 0,88 (0,81-0,97)
	Terapia con insulina: no		HR = 0,88 (0,80-0,98)
	Duración de la diabetes < 15 años		HR = 0,91 (0,81-1,02)
	Duración de la diabetes ≥ 15 años		HR = 0,89 (0,82-0,96)
	Historia de insuficiencia cardíaca congestiva: sí		HR = 0,96 (0,85-1,08)
	Historia de insuficiencia cardíaca congestiva: no		HR = 0,87 (0,77-1,00)
	TFG estimado: ≥ 60 ml/min/1,73m ²		HR = 0,91 (0,79-1,05)
	TFG estimado: < 60 mL/min/1,73m ²		HR = 0,89 (0,72-1,09)
	TFG estimado: ≥ 30 mL/min/1,73m ²		HR = 0,88 (0,82-0,95)
	TFG estimado: < 30 mL/min/1,73m ²		HR = 0,87 (0,55-1,39)
(18)	Resultados cardiovasculares compuestos (a), muerte por cualquier causa (b), muerte por muerte cardiovascular (c), infarto agudo de miocardio no fatal (d), ataque cerebrovascular no fatal (e) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (f)**		
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	OR = 0,90, 95% CI 0,81-1,00
	Eventos CV que incluyen muerte CV, IM no fatal o ataque cerebrovascular no fatal experimentado durante los ensayos.		OR = 0,88, 95% CI 0,81-0,96

(18)	Género: femenino		OR = 0,94, 95% CI 0,85–1,05	
	Género: masculino		OR = 0,88, 95% CI: 0,81–0,96	
	Raza: negra		OR = 0,77, 95% CI: 0,59–0,99	
	Raza: asiática		OR = 0,76, 95% CI: 0,61–0,96	
	Raza: blanca		OR = 0,95, 95% CI: 0,88–1,02	
	BMI ≥ 30kg/m2		OR = 0,89, 95% CI: 0,81–0,96	
	BMI < 30kg/m2		OR = 0,93, 95% CI: 0,84–1,03	
	eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m2		OR = 0,88, 95% CI: 0,80–0,96	
	eGFR < 60 ml/min/1,73m2		OR = 0,87, 95% CI: 0,76–0,99	
	Tratamiento con insulina		OR = 0,91, 95% CI: 0,83–1,00	
	Enfermedades CV establecidas		OR = 0,85, 95% CI: 0,78–0,92	
	No incluyeron lixisenatida*			
(19)	MACE definido como el compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y ataque cerebro vascular no fatal.			
	GLP–1 total (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,90, 95% CI 0,82–0,99	
*Información de los estudios Elixia (lixisenatida), Leader (liraglutida), Sustain–6 (semaglutida), Exscel (exenatida) y Harmony (albiglutida).				
**No reportado dentro del estudio como MACE.				
***Es reportado de esta manera en el estudio, no se aclara si los pacientes tenían alguna terapia de base además del placebo.				

Fuente: elaboración propia.

Desenlace renal

Tres estudios (18%) reportaron este desenlace (7, 13, 16). Dos evaluaron la asociación del GLP-1RA con un desenlace renal compuesto o macroalbuminuria (7, 13) y otro el cambio en la albuminuria (16). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector estadísticamente

significativo para el desenlace compuesto y macroalbuminuria (7, 13). Al analizar las moléculas de manera separada, Zelniker (2019) encontró un efecto protector para liraglutida y exenatida y una asociación con el incremento del riesgo para semaglutida y lixisenatida, aunque ninguno de los resultados protectores o de riesgo fueron estadísticamente significativos (figura 7).

F. Desenlaces renales

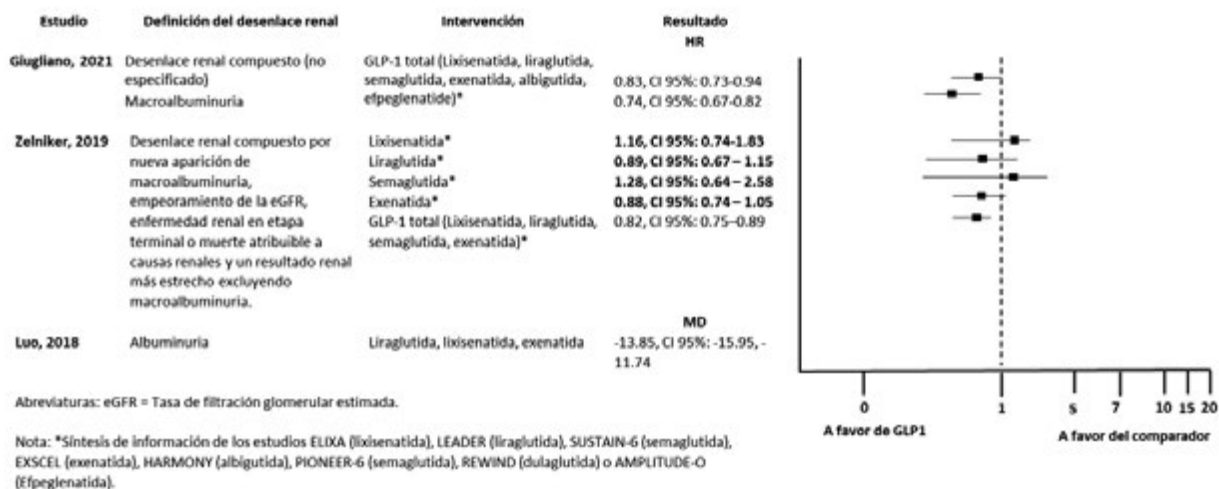


Figura 7. Forest plot para desenlaces renales

Fuente: elaboración propia.

Desenlaces secundarios

Efectividad (Reducción de HbA1c)

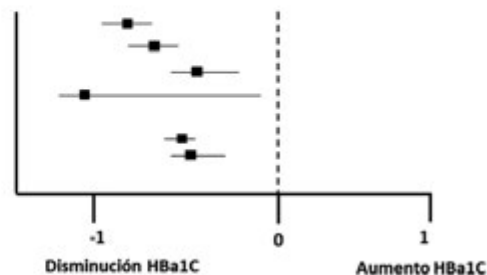
Un estudio (6%) reportó este desenlace (17). Los resultados mostraron que al analizar de manera agrupada o individual cada GLP-1RA, disminuye la hemoglobina al compararse con terapias diabéticas de base, tratamiento activo o placebo. Los rangos estuvieron entre el 0,27% logrado con lixisenatida (MD = -0,27, CI 95% -0,31 -0,22) hasta del 1,05% con semaglutida 1,0 mg (MD = -1,05 CI 95% -1,19 -0,91) (figura 8).

Hipoglicemia severa

Dos estudios (12%) reportaron este desenlace (18, 19). Los análisis de los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector, pero no fueron estadísticamente significativos. El análisis individual de liraglutida mostró un efecto protector para eventos de hipoglicemia severa (18, 19); así como lixisenatida con un OR = 0,43 CI 95% 0,24-0,77 (18), aunque este resultado no fue consistente con el otro estudio (19). Las otras moléculas de GLP-1RA analizadas no mostraron un efecto preciso ni consistente (figura 9).

G. Reducción de HbA1C

Estudio	Intervención	Resultado
Zhang, 2018	Lixisenatida*	-0.27, CI 95%: -0.31, -0.22
	Liraglutida*	-0.40, CI 95%: -0.45, -0.34
	Semaglutida 0.5 mg*	-0.66, CI 95%: -0.80, -0.52
	Semaglutida 1.0 mg*	-1.05, CI 95%: -1.19, -0.91
	Exenatida*	-0.53, CI 95%: -0.57, -0.50
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	-0.57, CI 95%: -0.74, -0.40
		MD



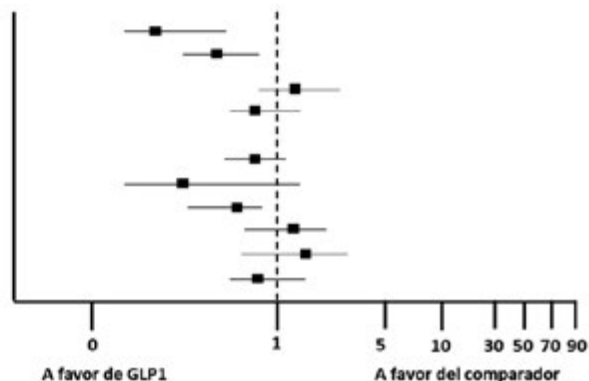
Nota: *Síntesis de información de los estudios ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida), EXSCEL (exenatida), HARMONY (albiglutida), PIONEER-6 (semaglutida), REWIND (dulaglutida) o AMPLITUDE-O (Efpeglenatida).

Figura 8. Forest plot para reducción de HbA1c

Fuente: elaboración propia.

H. Hipoglicemia severa

Estudio	Intervención	Resultado
Wang, 2018	Lixisenatida*	0.43, CI 95%: 0.24-0.77
	Liraglutida*	0.74, CI 95%: 0.58-0.95
	Semaglutida*	1.07, CI 95%: 0.91-1.26
	Exenatida*	0.93, CI 95%: 0.81-1.06
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.92, CI 95%: 0.83, 1.01
Bethel, 2017	Lixisenatida*	0.58, CI 95%: 0.30-1.13
	Liraglutida*	0.74, CI 95%: 0.58-0.95
	Semaglutida*	1.07, CI 95%: 0.91-1.26
	Exenatida*	1.14, CI 95%: 0.94-1.37
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.93, CI 95%: 0.74-1.18



Nota: *Síntesis de información de los estudios ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida), EXSCEL (exenatida), HARMONY (albiglutida), PIONEER-6 (semaglutida), REWIND (dulaglutida) o AMPLITUDE-O (Efpeglenatida).

Figura 9. Forest plot para hipoglicemia severa

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón se han venido posicionando cada vez más en el manejo del paciente con DMT-2 como terapias de primera o segunda línea. Lo anterior debido a su gran potencia para disminuir la hemoglobina glicosilada, la reducción del peso, la disminución de hipoglicemias y por la

evidencia en prevención de algunos desenlaces cardiovasculares y renales que requieren seguir siendo estudiados, porque la evidencia no es concluyente en algunos aspectos. El objetivo de nuestro estudio fue sintetizar la evidencia de revisiones sistemáticas sobre la asociación de los GLP-1RA con desenlaces cardiovasculares y renales, comparada con terapia estándar en

pacientes adultos con DMT-2 y la efectividad y la seguridad reportada.

Los resultados indican que, en cuanto a los desenlaces cardiovasculares, el análisis agrupado de los GLP-1RA comparado con placebo o terapias activas muestran una tendencia hacia un efecto protector para muerte por causa cardiovascular, ACV no fatal e IM no fatal, aunque algunos estudios no reportan significancia estadística, haciendo que se pierda el efecto estimado (7, 14, 15, 17, 18, 20). Para hospitalización por falla cardíaca, la contradicción se encontró en el efecto, ya que la mayoría de los estudios indicaron un efecto protector, pero un estudio reportó asociación con incremento del riesgo (13). De los estudios con efectos protector, solo uno mostró ser estadísticamente significativo (7). Para MACE, los estudios reportaron un efecto protector y estadísticamente significativo, excepto Zelniker (2019) quien subanalizó pacientes con factor de riesgo múltiple y Wang (2018) que incluyó una definición amplia del compuesto. En cuanto a los desenlaces renales, el análisis agrupado de GLP-1RA muestra una tendencia de efecto protector estadísticamente significativo, sin embargo, al analizar individualmente las moléculas, la significancia se pierde y en algunos casos cambia la dirección del efecto, es decir que se incrementa el riesgo. Por último, en los estudios en los que se reportaron resultados de efectividad o seguridad, los GLP-1RA mostraron una superioridad en la disminución de la hemoglobina glicosilada e hipoglicemia severa.

Estos resultados deben considerarse teniendo en cuenta las características basales de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos, los cuales fueron diferentes en cada estudio, aunque en general fueron mayoritariamente hombres blancos entre 50 y 74 años, con duración de diabetes mayor a 7,9 años, con HbA1c entre 7 y 9%, con un IMC medio de 25,6 a 33,3 kg/m² y una media de FPG de 7,1 a 10,0 mmol/L (126 a 180 mg/dl). Estas condiciones basales de los diferentes pacientes entre los estudios podrían ser consideradas como una de las posibles fuentes que dieron lugar a los resultados contradictorios de algunas revisiones, así como la cantidad de GLP-1RA incluidos en los análisis agrupados y los análisis por subgrupos realizados, contemplando

el riesgo cardiovascular, la edad o el género, lo cual podría identificar subpoblaciones en las que el efecto protector en desenlaces cardiovasculares podría ser mayor (24).

Asimismo, aunque los resultados sobre los desenlaces renales son escasos desde una perspectiva clínica por su mecanismo de acción, se ha considerado como una posible opción terapéutica para las personas que además cursan enfermedad renal crónica, debido a su relación con la mortalidad por causas cardiovasculares, las pocas opciones terapéuticas que se tienen en estos casos (25) y la poca incidencia de eventos de hipoglucemia, lo cual podría ser ventajoso para estos pacientes, aunque actualmente se ha limitado su uso a los casos leves-moderados (26). Este potencial terapéutico, aunque es considerado dentro de las recomendaciones de práctica clínica (25), llama la atención sobre la importancia de considerar estos resultados desde la práctica en Nefrología, así como la necesidad de más estudios que evalúen este tipo de desenlaces.

De manera global, los resultados de esta revisión se basaron en estudios de la mejor calidad metodológica (alta y aceptable), pese a esto, los sesgos de selección y publicación fueron recurrentes entre los estudios, lo que refuerza la necesidad y la importancia de ser cautelosos en la generalización de los resultados y su uso en la toma de decisiones clínicas y de salud pública. Otra limitación propia de este estudio fue la falta de consulta en otras fuentes de literatura gris, sin embargo, se buscó disminuir su impacto a través del uso de técnicas complementarias de búsqueda.

Implicaciones para la práctica clínica

Los resultados arrojados en este estudio y las diferencias identificadas dilucidan la necesidad y la importancia de no realizar abordajes generalizados desde la práctica clínica, donde se hace indispensable un abordaje individualizado de cada paciente, entendiendo su contexto clínico, edad, género, factores de riesgo asociados, enfermedad cardiovascular establecida, entre otros, y de esta forma seleccionar la mejor terapia para el manejo de su condición. Adicionalmente, los beneficios reportados con el uso de GLP-1RA se logran en el contexto del tratamiento óptimo de los múltiples factores de riesgo cardiovascular, es decir, al lograr

las metas en reducción de peso, tensión arterial, nefroprotección y lípidos, entre otros.

De la misma forma, los estudios revisados muestran diferencias en el efecto de cada una de las moléculas de GLP-1RA e inclusive en los análisis agrupados, en donde muchos estudios reportan una significancia estadística que luego desaparece en los análisis individuales. Esto brinda otro punto importante de interpretación con cautela por los tomadores de decisión sobre las moléculas y se sugiere evitar las generalizaciones sobre estas.

Actualmente, los pacientes con diagnóstico de DMT-2 cuentan varias opciones de tratamiento farmacológico, oral o inyectado, diario o semanal, por lo que es importante que al momento de seleccionar el tratamiento, además de los resultados de efectividad y seguridad, se tenga en cuenta la sostenibilidad del sistema de salud para la atención de esta enfermedad que va en aumento, así como el costo al bolsillo que pueda llegar a significar para el paciente, ya que el costo anual entre las terapias varía ampliamente.

Conclusión

Los GLP-1RA incluidos en esta validación de revisiones comparadas contra placebo o terapia activa muestran una tendencia hacia el efecto protector para los desenlaces cardiovasculares y renales de los pacientes con DMT-2, pero muy pocos muestran ser estadísticamente significativos cuando se analizan individualmente las moléculas en los que también se reportan contradicciones en el efecto para algunos desenlaces cardiovasculares. Así, los resultados deben ser interpretados con cautela, dada la variabilidad y la contradicción en la dirección del efecto y su uso en la práctica clínica se sugiere que esté orientado por la comparación de las características basales del paciente con las de los pacientes incluidos en los estudios, y los resultados individuales de seguridad de cada molécula.

Declaración de fuentes de financiación

Los recursos destinados en la elaboración del estudio son propios de los investigadores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- [1] World Health Organization. Diabetes [Internet]. Ginebra: who.int; 2019 [citado 2019 jun. 01]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Bruselas: diabetesatlas.org; 2017 [citado 2019 oct. 09]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
- [3] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- [4] Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Ginebra: who.int; 2016 [citado 2019 oct. 01]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=9D796A21E9C860C45911F5B34B58BF92?sequence=1>
- [5] Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(8):811-31. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0268-9>
- [6] Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YA, Trofimova AY, Simanenkova AV, Vasilyeva EY, *et al.* Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *J Diabetes Res*. 2019;1365162. <https://doi.org/10.1155/2019/1365162>
- [7] Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, *et al.* GLP-1 receptor agonists and cardiorenal

- outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>
- [8] Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, *et al.* GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;174:108737. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108737>
- [9] Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, *et al.* Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):418–35. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30038-3)
- [10] Malhotra K, Katsanos AH, Lambadiari V, Goyal N, Palaodimou L, Kosmidou M, *et al.* GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(7):2117–22. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09813-4>
- [11] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776–85. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
- [12] Duan CM, Wan TF, Wang Y, Yang QW. Cardiovascular outcomes of liraglutide in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Med.* 2019;98(46):e17860. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017860>
- [13] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, *et al.* Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Circulation.* 2019;139(17):2022–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>
- [14] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:8–16. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.014>
- [15] Al Yami MS, Alfayez OM, Alsheikh R. Update in Cardiovascular Safety of Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes. A Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ.* 2018;27(11):1301–09. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.03.018>
- [16] Luo Y, Lu K, Liu G, Wang J, Laurent I, Zhou X. The Effects of Novel Antidiabetic Drugs on Albuminuria in Type 2 Diabetes *Mellitus*: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2018;38(12):1089–108. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0707-4>
- [17] Zhang X, Shao F, Zhu L, Ze Y, Zhu D, Bi Y. Cardiovascular and microvascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials with trial sequential analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):58. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0246-x>
- [18] Wang Q, Liu L, Gao L, Li Q. Cardiovascular safety of GLP-1 receptor agonists for diabetes patients with high cardiovascular risk: A meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:34–42. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.06.009>

- [19] Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, *et al.* Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105-13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
- [20] Gargiulo P, Savarese G, D'Amore C, De Martino F, Lund LH, Marsico F, *et al.* Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1081-8. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.006>
- [21] Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:91. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0260-0>
- [22] Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, *et al.* Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740-51. <https://doi.org/10.7326/M15-2650>
- [23] Wang T, Wang F, Zhou J, Tang H, Giovenale S. Adverse effects of incretin-based therapies on major cardiovascular and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(8):843-57. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2804>
- [24] Perel C. Insuficiencia cardíaca y diabetes nuevos tratamientos para la diabetes. *Insuf Card* 2018;13(4):155-69.
- [25] Villegas I. ¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular? *Rev Col Nefrol.* 2017;4(1) <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.4.1.265>
- [26] Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34(1):0-138. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12369>

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

Revisión

Causas genéticas de acromegalia: revisión narrativa

Alejandro Román González ^{1,2}, Huber Said Padilla Zambrano ³, Vanessa López Montoya ⁴,
Johnayro Gutiérrez ¹, Carlos Alfonso Builes-Barrera ^{1,2}

¹Sección de Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

³Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

⁴Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: González AR, Padilla-Zambrano HS, López-Montoya V, Gutiérrez J, Builes-Barrera CA. Causas genéticas de acromegalia: revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e737. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.737>

Recibido: 16/Julio/2020

Aceptado: 14/Marzo/2022

Publicado: 31/Marzo/2022

Resumen

Contexto. La acromegalia es causada en la gran mayoría de los casos por tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento; estos tumores suelen ocurrir de manera esporádica y raramente de forma hereditaria. En los últimos años se ha explorado el panorama de las mutaciones y los síndromes familiares asociados a la acromegalia y al gigantismo.

Objetivo. Esta revisión se concentra en el conocimiento actual de las bases genéticas causantes de la acromegalia familiar.

Metodología. Se revisaron las bases de datos electrónicas y textos guías de Endocrinología y se resumen las enfermedades genéticas asociadas a acromegalia.

Resultados. Las causas genéticas de acromegalia son el complejo de Carney, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, los adenomas pituitarios aislados familiares (FIPA), el acrogigantismo ligado al X (XLAG), la asociación de feocromocitoma/paraganglioma/adenoma pituitario familiar (3P), el síndrome de McCune-Albright (SMA) y la neurofibromatosis tipo 1.

Conclusiones. Se debe buscar activamente neoplasia endocrina múltiple en los pacientes con acromegalia mediante la medición de calcio y hormona paratiroidea. Además, siempre debe preguntarse por antecedentes familiares buscando FIPA y en casos muy jóvenes o con manifestaciones asociadas sospechar una causa genética

Palabras clave: acromegalia, neoplasia endocrina múltiple, complejo de Carney, displasia fibrosa polioestótica, gigantismo.

Destacados

- La acromegalia puede ser causada por trastornos genéticos.
- Siempre se debe preguntar por antecedentes familiares de tumores hipofisarios.
- Se debe solicitar medición de calcio y hormona paratiroides buscando una neoplasia endocrina múltiple.
- Entre más joven sea el paciente con acromegalia es mayor la posibilidad de que tenga un síndrome genético.

 **Correspondencia:** Alejandro Román-González, calle 64 #51D-154, oficina de Endocrinología y Diabetes, bloque 6, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. Correo-e: alejandro.roman@udea.edu.co

Genetic causes of acromegalia: A narrative review

Abstract

Context. Acromegaly is caused in most cases by growth hormone-producing pituitary tumors. These tumors usually occur in a sporadic context or rarely, associated with a hereditary syndrome. In recent years, the landscape of family mutations and syndromes associated with acromegaly and gigantism has expanded.

Purpose. The aim of this review focus on the current knowledge of the genetic bases causing familial acromegaly.

Methodology. Medical electronic databases and endocrine textbooks were reviewed. Genetic causes of acromegaly are presented.

Results. The genetic causes of acromegaly are diseases such as Carney Complex, multiple endocrine neoplasia type 1, familial isolated pituitary tumors (FIPA), X-linked acrogigantism (XLAG), familial pituitary adenomas with pheochromocytoma/paraganglioma (3P), McCune–Albright syndrome and neurofibromatosis

Conclusions. Multiple endocrine neoplasia should be rule out in all cases of acromegaly though calcium and parathyroid hormone measurement. All patients should have a complete family history ruling out FIPA. Also, in patients presenting at a young age other genetic causes of acromegaly must be sought

Keywords: acromegaly, multiple endocrine neoplasia, Carney complex, fibrous dysplasia polyostotic, gigantism.

Highlights

- Acromegaly can be caused by genetic disorders.
- Always ask for a family history of pituitary tumors.
- Calcium and parathyroid hormone measurement should be requested looking for multiple endocrine neoplasia.
- The younger the patient with acromegaly, the greater the possibility of having a genetic syndrome.

Introducción

En el año 1886, el neurólogo francés Pierre Marie utiliza por primera vez el término “acromegalia” para describir las características clínicas de una paciente femenina con la enfermedad (1, 2). Esta entidad se caracteriza por una liberación no controlada de hormona de crecimiento (GH) con un incremento en el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) (1). En la mayoría de los casos, esta es producida por un adenoma hipofisario secretor de GH (3, 4), la incidencia de acromegalia es de aproximadamente 11 casos por millón de personas-año (5) y la prevalencia global es menor a 7 casos por cada 100.000 individuos (1).

La acromegalia se puede presentar de forma esporádica, como una enfermedad sindrómica o

un adenoma hipofisario aislado familiar (6). En el tiempo, se han identificado varias causas genéticas que incluyen: los adenomas pituitarios aislados familiares (FIPA), el acrogigantismo ligado al X (XLAG), la neoplasia endocrina múltiple tipos 1 y 4 (MEN1 y MEN4), el complejo de Carney (CNC), la asociación de feocromocitoma/paraganglioma/adenoma pituitario familiar (3P), el síndrome de McCune–Albright (SMA) y la neurofibromatosis tipo 1 (1–3, 6).

Materiales y métodos

El presente artículo busca describir las causas genéticas de acromegalia y la importancia de hacer una búsqueda activa de estas en la práctica clínica.

Tabla 1. Características clínicas y diagnóstico de la acromegalia

Categoría	Características principales	Características adicionales	Complicaciones
Síntomas	Cefalea	Hipogonadismo	Síndrome del túnel carpiano bilateral
	Hiperhidrosis	Hemianopsia bitemporal	Hipertensión arterial
	Cambio de talla de anillo y zapatos	Apnea del sueño	Enfermedad cardiovascular en general
	Cambios óseos faciales		Diabetes <i>mellitus</i>
Signos	Frente prominente	Manos y pies grandes	Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (Sahos)
	Nariz ancha	Queratosis seborreica y signo de Leser-Trélat	Cáncer de colon
	Macrognatia	Anormalidades de mordida	Cáncer de tiroides
	Hemianopsia bitemporal	Síndrome del túnel carpiano	Osteoporosis
		Cutis verticis gyrata	Osteoartritis
		Macroglosia	
		Piel grasa	
Hallazgos de resonancia magnética		Microadenoma (raramente)	
	Comúnmente, macroadenoma	La extensión lateral a la carótida predice una resección incompleta	
Resultados bioquímicos	Elevación del factor de crecimiento similar a la insulina-I	Prolactina elevada en algunos casos	
	Nadir de hormona de crecimiento > 1,0 ng/mL después de la carga oral de glucosa de 75 gramos	La hormona de crecimiento aleatoria y el factor de crecimiento similar a la insulina normal hacen que el diagnóstico sea altamente improbable	
	El panel sugiere un punto más bajo de la hormona del crecimiento (> 0,4 ng/mL) después de la carga oral de glucosa		
Hallazgos patológicos	Adenoma hipofisario con tinción de hormona del crecimiento	Caracterización del subtipo de receptor de somatostatina para predecir la respuesta a la terapia con análogos de somatostatina	

Fuente: adaptado de (7).

Resultados

Causas genéticas

1. *Adenomas pituitarios aislados familiares (FIPA)*

El adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA) es una alteración genética consistente en adenomas hipofisarios (AP) sin asociación con otros síndromes (8). Se ha considerado como una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta que presenta un componente genético heterogéneo (9) y se caracteriza por la aparición de dos o más casos de AP en una misma familia en ausencia de otras características sindrómicas (10, 11). Además, es la causa más común de acromegalia y gigantismo familiar (2, 6).

Los casos con FIPA no presentan mutaciones del gen *MEN1* y *PRKAR1A* (12) y la mayoría de los casos presentan asociación con mutación de la proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburo de arilo (*A/P*) (11, 13) y GPR101 (11, 14). Asimismo, las mutaciones en *A/P* (del inglés: *Aryl-hydrocarbon receptor-interacting protein*) se identifican en aproximadamente el 15–20% de los casos (2, 9). En una cohorte de 73 familias con FIPA se identificaron 156 pacientes con adenoma hipofisario, de las cuales, 11 familias presentaron mutaciones en *A/P* (15).

Las familias pueden ser homogéneas (el mismo tipo de tumor hipofisario en todos los miembros afectados) o heterogéneas (diferentes tipos de tumor hipofisario dentro de la misma familia) (6, 12, 16). Solo el 50% de las familias con FIPA homogéneas y acromegalia demostraron mutación en *A/P* (15, 16), lo que indica que existen causas genéticas adicionales involucradas en la fisiopatología del FIPA (12).

En un estudio prospectivo se identificaron 64 familias con FIPA, siendo 30 homogéneas y 34 heterogéneas (17). En otro estudio similar reportaron que en FIPA homogéneo se presentó acromegalia en el 54% de las familias y en FIPA heterogéneo el fenotipo más común fue la combinación de acromegalia y prolactinoma en el 37% de las familias (13). Los pacientes de familias homogéneas con FIPA son significativamente más

jóvenes al diagnóstico (9, 12, 15) y la transmisión materna es más común entre los FIPA homogéneos (12, 15) y la paterna es más común en familias heterogéneas con acromegalia (15).

La mayoría de las familias de FIPA y mutaciones de *A/P* presentan acromegalia o tumores mixtos secretores de GH–prolactina (9, 12). Esta entidad afecta más al sexo femenino (12, 17) y aproximadamente el 75% de los afectados tienen una relación de primer grado (12). El paciente más joven con una mutación *A/P* conocida fue diagnosticado a la edad de 6 años con un macroadenoma pituitario, mientras el diagnóstico más tardío fue a los 66 años con un prolactinoma de gran tamaño (18). Los pacientes con FIPA y mutación *A/P* positiva son más jóvenes (edad promedio de 12 años) que aquellos sin mutación *A/P* (9, 12, 16). En un estudio retrospectivo, compararon a 96 pacientes con mutación en *A/P* y adenomas pituitarios con 232 acromegálicos sin mutación en *A/P* y encontraron que los pacientes con acromegalia y mutación en *A/P* eran predominantemente hombres jóvenes y aproximadamente el 50% de los casos se presentaron durante la infancia o la adolescencia (19).

Se han descrito casos familiares con hasta cuatro miembros afectados (16, 17) y se ha descrito que el promedio de miembros afectados en familias con *A/P* positivo es de 3,2 y 2,2 en familias sin la mutación (9, 18).

El manejo clínico es un desafío, en familia FIPA con *A/P* mutado se debe realizar un estudio genético a los posibles portadores para determinar la mutación, además, los portadores deben someterse a evaluación clínica, pruebas bioquímicas y seguimiento con imágenes diagnósticas (9).

Mutación de *A/P*. El gen *A/P* (proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburo de arilo) está ubicado en la región cromosómica 11q13.2 y codifica para la proteína *A/P* (9, 20). Esta es una proteína de 330 aminoácidos que contiene tres repeticiones de tetrapéptidos y una hélice alfa en la región C-terminal (20). El sitio de mutación más común es el locus p.R304 (R304X y R304Q) (9, 11, 21) y se expresa en el tejido hipofisario (9), con predominio en células somatotróficas y secretoras de prolactina (10, 11).

No es claro el mecanismo por el cual se produce el adenoma hipofisario, aunque se ha demostrado que las mutaciones en *AIP* disminuyen la capacidad inhibitoria de la proliferación y el crecimiento celular; y se produce una interrupción de su interacción con la fosfodiesterasa-4A5 (6, 10, 22).

Las mutaciones en *AIP* predisponen la aparición de neoplasias de gran tamaño con predominio de tumores productores de GH o prolactina (6, 10, 11) y conducen al gigantismo en el 40% de los casos (10, 11). La penetrancia de la enfermedad es baja (entre el 22,7% y el 30%) (11, 23) y predomina en el sexo masculino (22, 23). Cuando se presenta la mutación, la enfermedad se manifiesta entre los 18 y los 24 años y casi todos los casos son diagnosticados antes de los 40 años (11). Incluso, se ha observado que pacientes con acromegalia de inicio temprano portan la mutación de *AIP* sin antecedentes familiares (23).

El gigantismo representa más de un tercio de los pacientes (11) y se ha encontrado una prevalencia de gigantismo por mutación en *AIP* hasta del 41,2% (24). Así, la apoplejía hipofisaria puede ser una característica de presentación en pacientes con la mutación (25), en la tabla 2 se describen las características clínicas de los pacientes con mutación en *AIP* (23).

Se sugiere la detección de mutaciones en *AIP* en pacientes con AP diagnosticados antes de los 18 años y en menores de 30 años (incluso sin antecedentes familiares de AP) y en caso de encontrar la mutación, se debe realizar examen genético a los miembros de la familia (6, 11). Los pacientes con acromegalia y mutación en *AIP* tienen una respuesta deficiente al tratamiento médico con análogos de somatostatina (22).

Tabla 2. Características clínicas de los adenomas hipofisarios relacionados con la mutación *AIP* (23)

Predominio del sexo masculino
Predominio de macroadenomas en el diagnóstico
FIPA es la presentación más común
Principalmente acromegalia o prolactinoma
Edad temprana en el momento del diagnóstico (< 30 años)
Los primeros síntomas ocurren con frecuencia en la infancia o la adolescencia
La resistencia a análogos de somatostatina es característica
Las mutaciones de <i>AIP</i> en familias tienen una baja penetrancia y la mayoría de los portadores de mutaciones nunca desarrollan un adenoma

Fuente: elaboración propia.

2. **Acrogigantismo ligado al X (XLAG)**

El acrogigantismo ligado al cromosoma X (XLAG) es una causa poco frecuente de gigantismo de inicio temprano (26), secundario a hiperplasia pituitaria (2, 11, 24) o a adenomas somatotróficos/lactotropos mixtos (11, 24, 26).

La mediana de edad de inicio es de 12 meses (2, 6, 24) y es más frecuente en el sexo femenino (10, 11, 24), sin embargo, se han descrito casos de mutación en mosaico somático en hombres (6, 10, 11) y dos casos familiares con transmisión de la madre afectada a un hijo afectado, evidenciando una penetrancia completa (14).

Esta entidad se caracteriza por microduplicaciones de la línea germinal en el cromosoma X en el locus Xq26.3 (2, 6, 11, 26), región que codifica para cuatro genes: *CD40LG*, *ARHGEF6*, *RBMX* y *GPR101* (2, 6, 10). Se demostró que solo *GPR101* estaba sobreexpresado significativamente en el tejido hipofisario (11). Este *GPR101* humano fue clonado en 2001 (27) y en el cerebro humano se identificó en el núcleo accumbens (11, 26), putamen, caudado (10) e hipotálamo (10, 11) y también se encontró en la hipófisis fetal entre la semana 19 y la 38 (26). Este codifica un receptor acoplado a la proteína G huérfano (GPCR) y se ha sugerido que la variante c.924G> C (p.E308D) en GPCR desempeña un papel en la patogénesis de la acromegalia (6, 24).

El *GPR101* puede activar la generación de AMP cíclico a través de *GNAS1*, una vía conocida por estar involucrada en neoplasias productoras de GH (2, 10, 11). Además, se ha postulado la participación de GHRH central en la patogénesis y la progresión del síndrome (27).

La manifestación clave en pacientes con XLAG es un mayor crecimiento desde una edad muy temprana por el exceso de GH (6, 10, 11). El crecimiento rápido comienza entre 1 y 24 meses (11) y el sobrecrecimiento siempre se detecta antes de los 5 años (6). También se puede presentar agrandamiento acral, rasgos faciales engrosados y aumento inesperado del

apetito (11), aproximadamente el 85% presentan hiperprolactinemia (11, 26).

Los pacientes con XLAG proporcionan un desafío particular en el tratamiento debido a la muy temprana edad de aparición (11). La intervención quirúrgica es el enfoque de elección (10), pero en muchos casos requiere reintervención (11). Además, con frecuencia requieren radioterapia o terapia médica como tratamiento adicional (10,11), aunque la respuesta a radioterapia es pobre (11). Por otra parte, se ha demostrado que el pegvisomant (antagonista del receptor de GH) en combinación con agonistas de somatostatina y dopamina controla el IGF-1 y el crecimiento excesivo (10).

3. *Neoplasia endocrina múltiple tipos 1 y 4 (MEN1 y MEN4)*

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por una predisposición a desarrollar tumores en las paratiroides, la hipófisis anterior y las células de los islotes pancreáticos. Su prevalencia es aproximadamente de 2 por cada 100.000 habitantes, aunque puede variar dependiendo de la serie reportada. Los pacientes con adenomas pituitarios tienen una posibilidad de tener un MEN tipo1 en menos del 3% de los casos (28).

Las manifestaciones clínicas tienen penetrancia variada como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Expresiones de la MEN tipo 1 con una penetrancia estimada

Características endocrinológicas	Características no endocrinológicas
Hiperparatiroidismo primario (90%)	Lipomas (30%)
Tumor entero-pancreático (30-70%) ■ Gastrinoma (30-40%) ■ Insulinoma (10%) ■ No funcionante (20-55%) ■ Otros: glucagonoma, VIPoma, somatostatina (2%)	Angiofibromas faciales (85%) Colagenomas (70%) Ependimoma (1%)

Carcinomas derivados del intestino anterior ■ Carcinoma tímico (2%) ■ Carcinoide bronquial (2%) ■ Carcinoide gástrico derivado de las células enterocromafin like (10%)	
Adenoma hipofisiario anterior (30–40%) ■ Prolactinoma (20%) ■ Otros: hormona de crecimiento más prolactina, hormona de crecimiento sola, no funcionantes (5%) ■ ACTH (2%), TSH (raro)	
Adenoma adrenocortical no funcionante (40%) ■ Feocromocitoma (< 1%)	

Fuente: elaboración propia.

Genética

Gen MEN 1: la heredabilidad de la MEN tipo 1 sigue un patrón autosómico dominante. El análisis genético desde 1988 reconoció una región en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13) como el sitio del gen MEN 1 y su producto proteico se denominó “menina” de 610 aminoácidos (29), esta es una proteína nuclear supresora tumoral que se expresa en todo el organismo y se han descrito más de 1000 mutaciones en este gen (30).

En el 5–10% no se puede hallar ningún tipo de mutación en MEN1 y se ha planteado la hipótesis de que la mayoría de los pacientes MEN tipo 1 típicos sin mutaciones detectables en el gen MEN 1 tienen mutaciones inactivadoras en el mismo gen, pero fuera de la región de codificación que normalmente se secuencian en los laboratorios de diagnóstico.

Las correlaciones genotipo–fenotipo no son claras, incluso dentro de una familia (31) y estudios recientes han demostrado que los pacientes en quienes no se identifica una mutación, desarrollan manifestaciones a edades más tardías y tienen

una expectativa de vida similar a la población general. Las aparentes diferencias en el curso clínico sugieren que los pacientes negativos para mutación no tienen un verdadero MEN1 sino una coincidencia de tumores endocrinos (32). El 10–14% de los casos de MEN1 se producen por mutaciones de novo (casos esporádicos) y pueden ser transmitidos a las siguientes generaciones.

Adenomas hipofisarios: se han encontrado, aproximadamente en la series modernas, entre el 36,7% y el 51,9% de los pacientes con MEN 1 cuando se buscan mediante RM (33, 34). El tipo de célula hipofisiaria es similar al que se presenta en los adenomas hipofisarios esporádicos, por lo tanto, el tipo más común es el adenoma lactotrofo, pero también pueden aparecer tumores somatotropos, corticotropos, gonadotropos o clínicamente no funcionantes. La acromegalia se presenta en un 9,3% de los casos de tumores hipofisarios asociados a MEN1, aunque este valor puede variar dependiendo de la serie. También pueden presentarse con cosecreción de PRL (35) y se ha descrito acromegalia por neoplasia neuroendocrina secretora de GHRH

(Hormona liberadora de GH) y prolactinoma en MEN1 (36). Rara vez son múltiples, pero es común encontrar más macroadenomas en MEN1 y la respuesta al tratamiento también es menor en este grupo de pacientes comparado con la población general (35). En pacientes con MEN1 con acromegalia y agrandamiento de la hipófisis sin adenoma hipofisario, se debe considerar un tumor neuroendocrino pancreático secretor de GHRH (37).

Neoplasia endocrina múltiple tipo 4: esta tiene un fenotipo similar a MEN1 pero la causa es una mutación de la línea germinal de *CDKN1B* y puede representar del 1 al 2% de los casos similares a MEN1 no relacionados con mutaciones en el gen MEN1 (38).

Se identificó una mutación heterocigota en la región *CDKN1B* 5'-UTR (c.-29_-26delAGAG) en un paciente acromegálico que desarrolló un adenoma hipofisario durante la infancia (39). Aquellos pacientes con fenotipo de MEN1 con mutaciones en MEN negativas deben ser estudiados para MEN4. El gigantismo o la acromegalia en MEN4 se consideran eventos clínicos raros.

4. Complejo de Carney

El complejo de Carney (CNC) es un síndrome raro y de herencia autosómica dominante (40, 41). Se han implicado dos loci en el complejo: uno en el cromosoma 17q22-24 (CNC1) que codifica la subunidad reguladora de la proteína

quinasa A (*PRKAR1A*) y el otro en el cromosoma 2p16 (*CNC2*) (42-44). El CNC1 codifica la subunidad reguladora R1A de la proteína quinasa A (*PRKAR1A*), un componente clave en la vía de señalización del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que actúa sobre la subunidad alfa de la proteína G de los receptores de la membrana celular. La proteína quinasa A de serina-treonina dependiente de AMPc participa en un gran número de procesos celulares como la transcripción, el metabolismo, la progresión en el ciclo celular y la apoptosis (42, 44, 45). También se han descrito otras afectaciones genéticas que pueden causar el CC y se han definido alteraciones en el gen de la subunidad catalítica C alfa del complejo proteína quinasa A (PRKACA) y de la subunidad catalítica beta del complejo de proteína quinasa A (*PRKACB*), también relacionadas con la función del AMPc (42, 44, 45).

Las mutaciones con pérdida de función, la sustitución de bases, inserciones, rearrreglos o las deleciones del *PRKAR1A*, de las cuales hay más de 140 descritas en la actualidad, van a llevar a una activación de la vía AMPc/proteína quinasa A, con la consiguiente activación de mitosis, proliferación celular y aparición de las diferentes manifestaciones del síndrome (42, 44-47). Detectar estas mutaciones es de vital importancia para realizar una consejería genética, debido a que la penetrancia de la enfermedad es muy alta, cercana a 95% a los 50 años (42, 43). En la tabla 5 se aprecian los criterios diagnósticos de esta entidad (42, 43).

Tabla 5. Criterios diagnósticos del complejo de Carney

Lesiones cutáneas pigmentadas con una distribución típica (labios, conjuntiva, canto interno y externo, mucosa vaginal y pene)
Mixoma (cutáneos y de mucosas)
Mixoma cardíaco
Mixomatosis de la mama o hallazgos sugestivos en una resonancia con supresión de grasa
Hiperplasia adrenal nodular pigmentada o respuesta paradójica del cortisol urinario después de una supresión con dosis bajas de dexametasona

Acromegalia por un adenoma productor de GH
Tumor grande de células de Sertoli o calcificaciones características en ecografía testicular
Carcinoma de tiroides o múltiples nódulos hipoeoicos en la ecografía en un paciente joven
Schwannoma melanocítico psammomatoso
Nevus azules y nevus azules epitelioides (múltiples)
Adenoma ductal de mama (múltiple)
Osteocondromixoma
Criterios suplementarios
Familiar en primer grado afectado
Mutación inactivante del gen PRKAR1A

Fuente: elaboración propia.

Diagnóstico: Dos manifestaciones clínicas o una manifestación clínica más un criterio suplementario.



Figura 1. Cambios faciales por acromegalia y lesiones lentiginosas en mucosas características del complejo de Carney

Fuente: elaboración propia.

Los adenomas secretores de GH se han reportado en el 12% de los casos (42–44) y en los casos de gigantismo hipofisiario también se ha descrito la mutación del *PRKARIA* en el 1 al 10% de los afectados (48).

La acromegalia se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida (41–43) con una edad promedio de $28,8 \pm 12$ años en un reporte de 57 casos de pacientes con CC, una edad más temprana a la de los casos esporádicos de acromegalia de 40 a 48 años (48), sin embargo, hasta en un 75% de los pacientes se pueden encontrar elevaciones sutiles y asintomáticas de la GH e IGF-1 antes que sea evidente un adenoma en los estudios imagenológicos, debido a una hiperplasia de somatotropos (49–52), que histológicamente pueden tener tinciones positivas para prolactina y en algunas ocasiones para subunidad alfa y cadenas beta de la TSH, LH y FSH (42, 43, 53).

Se ha reportado que en muchos casos los valores de GH e IGF-1 no son tan altos como en casos de acromegalia no sindrómica (48) y también se ha descrito la presencia de múltiples adenomas en estos pacientes (42, 43, 54). Hay una proporción similar de macro y microadenomas (48), aunque otros autores sugieren un predominio de macroadenomas (42, 52, 53). En la mayoría de los casos al momento del diagnóstico de la acromegalia ya están presentes otros signos del CC (42, 43, 54) y solo en cuatro casos se describió este diagnóstico como primera manifestación del síndrome (54), aunque no es infrecuente encontrar adenomas mixtos con prolactina y en un caso se describió un adenoma cromóforo asociado a acromegalia, otros dos casos de tumores corticotropos y uno de tirotropos (42, 54, 55). Los prolactinomas son muy raros (42).

En la serie de 57 pacientes mencionada previamente (48), la mayoría de las pacientes se manejaron quirúrgicamente (86%); un paciente con radioterapia, otros con bromocriptina o en terapia combinada con este medicamento o con un análogo de somatostatina y cirugía ($n = 7$) (42, 43, 48). De estos últimos, se encontraron dos casos de resistencia al tratamiento farmacológico, uno de ellos con hallazgo de hiperintensidad de la hipófisis en T2, lo cual se ha descrito en casos de acromegalia con pobre respuesta a los análogos

de somatostatina (56, 57). Este dato aún no se ha confirmado en pacientes con CC. En los casos de adenomas múltiples se puede hacer resección de estos o hemihipofisectomía (42, 43, 54).

5. *Asociación de feocromocitoma, paraganglioma y adenoma pituitario (3PA)*

La coexistencia de AP y feocromocitomas/paragangliomas (PPGL) es poco frecuente (58). La probabilidad de aparición de ambas neoplasias en un mismo paciente oscila entre 1 en 2,5 millones y 1 en 8,5 millones de personas (59). Su descripción es reciente (año 2012) y las hipótesis que explican la coexistencia son: la presencia de mutaciones predisponentes de PPGL que causen AP, mutaciones predisponentes para AP que causen PPGL, la presencia de dos mutaciones diferentes en el mismo paciente que causen las dos enfermedades, la secreción ectópica de GHRH por el PPGL que imite un AP o una nueva mutación genética desconocida que cause ambas enfermedades (60–62).

En el 2012 se describió el primer caso de acromegalia por AP, productor de GH con paraganglioma debido a mutación en *SDHD* (61), lo que denominaron tres años después como la “asociación de las 3P (3P)” (63). Luego se reportaron dos casos asociados a mutación de *SDHA* y *SDHC* (58, 64, 65). Además, las mutaciones de la línea germinal en *MEN1*, *RET*, *VHL* (59, 66) y en el gen supresor del factor X asociado a *MYC* (MAX) también han sido identificadas en pacientes con 3PA (67). Algunos autores plantean la hipótesis de que los AP asociados con las mutaciones *SDH* podrían presentar un curso más agresivo e incluso mayor resistencia al tratamiento (65). Estos hallazgos proporcionan una fuerte evidencia de que los adenomas pituitarios son componentes de los síndromes clínicos asociados con la mutación *SDH* de la línea germinal (58).

Se encontraron 74 pacientes con PPGL y PA de los cuales el 20% presentaron mutaciones identificadas en los genes predisponentes, 31% no tienen mutación genética confirmada en un gen predisponente de PA o PPGL, pero tienen características que sugieren un enlace genético y

el 39% casos son aislados (11). Posteriormente, se recopilaron los datos de casos, reportados desde 1952 hasta el 2019, encontrando 82 casos en total, de los cuales 31 casos albergaban mutaciones en los genes predisponentes de PPGL o PA y 22 de todos los casos de 3PA tenían antecedentes personales o familiares que sugerían un síndrome endocrino hereditario (60).

6. *Síndrome de McCune-Albright*

El síndrome de McCune-Albright (MAS) es una patología autosómica dominante (6, 9) descrita como una triada clásica de displasia fibrosa polioestótica, de mancha color café con leche y pubertad precoz (11, 68). Es una entidad poco frecuente con una prevalencia de alrededor de 1/100.000–1/1.000.000 en la población general y predomina en el sexo femenino (11, 69). Esta se caracteriza por una mutación en mosaico del gen *GNAS* (2, 6, 9) que codifica la subunidad alfa de la proteína estimuladora de G (*G α s*) del complejo de proteína G heterotrimérica responsable de la señalización intracelular de GPCR (2) y ubicada en el cromosoma 20q13.3 (6,9).

Las mutaciones en el gen *GNAS* se han descrito con mayor frecuencia en el codón 201, dando como resultado la sustitución de arginina por histidina o cisteína (6, 11, 68). Estas mutaciones conducen a la pérdida de la actividad GTPasa de *G α s*, mientras que la actividad estimuladora de adenil ciclasa queda intacta. La activación constitutiva resultante y el aumento de los niveles intracelulares de AMPc conducen a la proliferación e hiperplasia somatotrófica y a la hipersecreción de GH (6). En la glándula pituitaria el *G α s* se expresa exclusivamente a partir del alelo materno (11, 68), por lo tanto, la acromegalia solo ocurre en pacientes con MAS con un alelo materno afectado (11).

El diagnóstico se establece en presencia de displasia fibrosa monostótica o polioestótica y al menos una manifestación de hiperfunción endocrina o manchas de color café (2, 6, 68). Dentro de las manifestaciones de hiperfunción endocrina se ha descrito: pubertad precoz, tirotoxicosis, síndrome de Cushing, exceso o manifestación de GH acromegalia/gigantismo (6, 68, 70) e hiperparatiroidismo (11); por lo tanto,

se sugiere sospechar de MAS en pacientes con acromegalia (6). La acromegalia se observa en el 20–30% de los pacientes con MAS, con una edad media al diagnóstico de 24.,4 años (2).

Generalmente, la acromegalia se diagnostica en la edad adulta y puede retrasarse por la displasia fibrosa craneofacial que enmascara los efectos craneofaciales dismórficos de esta entidad, la cual se asocia de forma típica con displasia fibrosa en la base del cráneo. No se han descrito casos de acromegalia y MAS sin afectación de la base del cráneo (71).

La patología hipofisiaria en el MAS se caracteriza por una elevación de la GH (observada en aproximadamente el 21% de los casos) y con frecuencia una elevación de la prolactina (6, 68). El exceso de GH puede empeorar la enfermedad craneofacial (72) y se recomienda someter a todos los pacientes a una carga oral la glucosa con medición de GH y una evaluación de la prolactina, debido a que la hiperprolactinemia puede afectar la función gonadal (69). Además, se sugiere la medición regular de IGF-1 en todos los adultos con MAS, particularmente en aquellos con displasia fibrosa que afecta la base del cráneo (70).

El tratamiento médico es el de elección en pacientes con acromegalia asociada a MAS. Los análogos de somatostatina mejoran los niveles de GH/IGF-1 en la mayoría de los pacientes, pero sin lograr niveles normales en su mayoría. En estos pacientes, el pegvisomant, antagonista del receptor de GH, a menudo es eficaz para normalizar los niveles de IGF-1 (70).

La intervención quirúrgica en los pacientes con acromegalia y MAS es difícil por la presencia de lesiones óseas craneofaciales (68), seno esfenoidal y lesiones de la silla turca o ausencia de AP en los estudios de imagen (11).

7. *El exceso de GH en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1)*

La neurofibromatosis tipo 1 es un síndrome neurocutáneo multisistémico autosómico dominante (73), caracterizado por manchas color café con leche, neurofibromas, efélides en las región inguinal y axial y nódulos de Lisch oculares (2, 4). Esta se origina por una mutación

en el gen de la neurofibromina (NF1) (2) en el cromosoma 17q11.2 (73) y el gen codifica para neurofibromina, una proteína con efecto supresor tumoral. Esta mutación incrementa la actividad de vías de señalización Raf/MEK/ERK (MAPK) y Akt/mTOR, importantes en la regulación de la proliferación y el crecimiento celular. Asimismo, se ha observado una mayor expresión de *B-Raf* y *AKT* en adenomas pituitarios (74) y se ha demostrado que la interrupción del gen NF1 en ratones suprime el eje hipotálamo-pituitario mediado por la reducción de la expresión de GHRH, lo que sugiere la fuerte interacción entre el gen NF1 y el eje GH/IGF-I (4).

Se ha informado un exceso de GH en niños y adultos con NF1 (2, 75, 76), aunque el mecanismo que asocia el exceso de GH con NF1 no es claro (75), se ha postulado que la pérdida de la inhibición somatostatinérgica (2, 4, 75, 77) por infiltración de gliomas del tracto óptico (2, 6, 76) ubicados dentro del área hipotalámica o adyacente a esta (73, 76), conduce a una secreción de GH desregulada, como un posible mecanismo de exceso de GH en pacientes con NF1 (2).

Es poco frecuente la presencia de exceso de GH, NF1 y adenoma pituitario coexistente (2). En el año 2019 se reporta el primer caso de NF1 con acromegalia causada por un adenoma somatotrófico con mutación somática GNAS R201C (4).

Se recomienda un análisis bioquímico del exceso de GH en NF1 mediante la medición de los niveles séricos de IGF-1 y GH. El exceso de GH se confirma con IGF-1 elevado y falta de supresión de GH ante una carga con glucosa (77).

Discusión

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, pero asociada a una alta tasa de complicaciones dadas por alteraciones cardiometabólicas, por segundas neoplasias, entre otras. La mayoría de los casos se presentan de forma aislada, pero puede asociarse a diferentes síndromes como se ha revisado en el presente artículo (tabla 6), donde se plantea al clínico la necesidad de sospechar y buscar estas posibilidades dentro del espectro clínico del paciente con exceso de hormona de crecimiento.

Tabla 6. Síndromes genéticos asociados a acromegalia

Síndrome genético	Gen mutado más común
Complejo de Carney	PRKAR1A
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	MEN1
Neoplasia endocrina múltiple tipo 4	CDKN1B
Adenomas pituitarios aislados familiares	AIP
Acrogigantismo ligado al X	GPR101
Feocromocitoma/paraganglioma/adenoma pituitario familiar (3P)	SDH
Síndrome de McCune-Albright (SMA)	GNAS
Neurofibromatosis tipo 1	NF1

Fuente: elaboración propia.

Lo anterior es importante debido a la alta penetrancia de muchas de estos síndromes dentro de los grupos familiares, lo que permitiría una detección e intervención temprana de otros afectados y una disminución de la morbimortalidad, no solo por acromegalia, sino por otros tumores que se pueden presentar, que pueden afectar seriamente la calidad de vida y la supervivencia.

Conocer la alteración genética también es importante, pues puede ayudar a definir el tipo de terapia a ofrecer y a identificar subgrupos de pacientes que pueden tener una menor repuesta a una determinada intervención, como ocurre en los casos de mutaciones de *AIP* o *MEN1*, que suelen responder menos a análogos de somatostatina.

Se debe hacer estudio genético en aquellos casos en los que hayan varios miembros afectados con tumores hipofisarios productores de GH en la familia (aislados o combinados con otras hormonas como prolactina), en aquellos con aparición de tumores a temprana edad (adultos menores de 30 años y niños o adolescentes con gigantismo), en pacientes con neoplasias o lesiones definitorias de *MEN1*, complejo de Carney, neurofibromatosis, McCune-Albright o neurofibromatosis, o con familiares en primer grado con mutaciones confirmadas para estos síndromes. También se debe realizar buscar un síndrome de *MEN4* en pacientes con fenotipo de *MEN1* con estudio mutacional negativo.

En nuestro medio, los estudios genéticos para detectar mutaciones en un gen específico o incluso la realización de exoma están incluidos por el sistema de seguridad social y en nuestro medio son escasos los estudios de acromegalia. En una serie de pacientes ($n = 6$) con gigantismo se encontraron mutaciones en *AIP* en dos casos (78). En el estudio más grande de acromegalia de nuestro país no se reportaron causas genéticas asociadas a acromegalia, aunque este no fue una variable estudiada (79).

Es importante tener presente que la acromegalia puede ser muy infrecuente en muchas de estas patologías, pero siempre se debe hacer una tamización cuando el clínico esté enfrentado a un caso de cualquiera de estas enfermedades, mediante la realización de una somatomedina C y posterior prueba confirmatoria con una hormona

de crecimiento pre y poscarga de glucosa si la primera está alterada, seguida de la realización de una resonancia de silla turca con cortes dinámicos.

Conclusión

Los avances en el diagnóstico genético han llevado a la caracterización de varios defectos moleculares que conducen al gigantismo o a la acromegalia, aunque más de la mitad de los tumores esporádicos productores de GH no tienen un defecto genético identificable, el 50% de los casos de gigantismo están en el contexto de las condiciones descritas en esta revisión, impulsando a la búsqueda de terapias genéticas dirigidas y recalando la importancia de la consejería genética, pensando en las consecuencias de una posible descendencia.

Se debe sospechar y buscar activamente en los pacientes con acromegalia, la presencia de *MEN1* mediante la medición de PTH y calcio, y se debe interrogar siempre los antecedentes familiares de tumores hipofisarios para pensar en un posible FIPA.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para esta investigación.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflicto de interés relacionado con esta publicación.

Referencias

- [1] Colao A, Grasso LF, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, *et al.* Acromegaly. *Nat Rev Dis Prim.* 2019 mzo.;5(1):20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
- [2] Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2016;30–31:37–41. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.08.002>
- [3] Ramírez-Rentería C, Hernández-Ramírez LC, Portocarrero-Ortiz L, Vargas G,

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

- Melgar V, Espinosa E, *et al.* *AIP* mutations in young patients with acromegaly and the Tampico Giant: the Mexican experience. *Endocrine*. 2016 ag.;53(2):402–11. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0930-9>
- [4] Hozumi K, Fukuoka H, Odake Y, Takeuchi T, Uehara T, Sato T, *et al.* Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with neurofibromatosis type 1. *Endocr J*. 2019 oct.;66(10):853–7. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0035>
- [5] Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016 jun.;19(3):262–7. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2>
- [6] Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary*. 2017 febr.;20(1):10–21. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0789-7>
- [7] Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly–2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17(supl. 4):1–44. <https://doi.org/10.4158/EP17.4.636>
- [8] Valdes-Socin H, Poncin J, Stevens V, Stevenaert A, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas not linked to somatic MEN-1 mutations. Follow-up of 27 patients. *Ann Endocrinol*. 2000;61:301.
- [9] Tahir A, Chahal HS, Korbonits M. Molecular genetics of the *aip* gene in familial pituitary tumorigenesis. *Prog Brain Res*. 2010;182:229–53. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)82010-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)82010-2)
- [10] Caimari F, Korbonits M. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5030–42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0452>
- [11] Marques P, Korbonits M. Genetic Aspects of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 jun.;46(2):335–74. <https://doi.org/10.1016/j.jec.2017.01.004>
- [12] Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007 oct.;157(4):371–82. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0348>
- [13] Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, *et al.* Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in *AIP* Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 sept.;100(9):E1242–54.
- [14] Trivellin G, Daly AF, Fauchz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, *et al.* Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med*. 2014 dic.;371(25):2363–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408028>
- [15] Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 may.;92(5):1891–6.
- [16] Daly AF, Beckers A. Update on the treatment of pituitary adenomas: familial and genetic considerations. *Acta Clin Belg*. 2008;63(6):418–24. <https://doi.org/10.1179/acb.2008.086>
- [17] Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarella A, Valdes-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G, *et al.* Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 sept.;91(9):3316–23. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2671>
- [18] Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, *et al.* Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (*AIP*) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat*. 2010 ag.;31(8):950–60. <https://doi.org/10.1002/humu.21292>
- [19] Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier

- A, *et al.* Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line **AIP** mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 nov.;95(11):E373–83. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2556>
- [20] Trivellin G, Korbonits M. **AIP** and its interacting partners. *J Endocrinol.* 2011 ag.;210(2):137–55. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0054>
- [21] Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, *et al.* Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the *AIP* gene. *Science.* 2006 my.;312(5777):1228–30. <https://doi.org/10.1126/science.1126100>
- [22] Araujo PB, Kasuki L, de Azeredo-Lima CH, Ogino L, Camacho AH, Chimelli L, *et al.* *AIP* mutations in Brazilian patients with sporadic pituitary adenomas: a single-center evaluation. *Endocr Connect.* 2017 nov.;6(8):914–25. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0237>
- [23] Daly AF, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (*AIP*) gene. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 mzo.;44(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.002>
- [24] Iacovazzo D, Caswell R, Bunce B, Jose S, Yuan B, Hernández-Ramírez LC, *et al.* Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 jun.;4(1):56. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0328-1>
- [25] Chahal HS, Stals K, Unterländer M, Balding DJ, Thomas MG, Kumar AV, *et al.* *AIP* mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *N Engl J Med.* 2011 en.;364(1):43–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008020>
- [26] Iacovazzo D, Korbonits M. Gigantism: X-linked acrogigantism and GPR101 mutations. *Growth Horm IGF Res.* 2016;30–31:64–9. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.09.007>
- [27] Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, Rostomyan L, Mohamed A, Caberg JH, *et al.* GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. *Endocr Relat Cancer.* 2016 mzo.;23(3):161–70. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0478>
- [28] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, *et al.* Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 sept. 1;97(9):2990–3011. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
- [29] Larsson C, Skogseid B, Öberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature.* 1988 mzo.;332(6159):85–7. <https://doi.org/10.1038/332085a0>
- [30] Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008 en.;29(1):22–32. <https://doi.org/10.1002/humu.20605>
- [31] Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Hum Mutat.* 2010 en.;31(1):E1089–101. <https://doi.org/10.1002/humu.21170>
- [32] de Laat JM, van der Luit RB, Pieterman CR, Oostveen MP, Hermus AR, Dekkers OM, *et al.* MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016 dic. 15;14(1):182. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0708-1>
- [33] Le Bras M, Leclerc H, Rousseau O, Goudet P, Cuny T, Castinetti F, *et al.* Pituitary adenoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2021 dic. 1;185(6):863–73. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0630>
- [34] Cohen-Cohen S, Brown DA, Himes BT, Wheeler LP, Ruff MW, Major BT, *et*

- a.* Pituitary adenomas in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: a single-institution experience. *J Neurosurg.* 2021 abr.;134(4):1132–8. <https://doi.org/10.3171/2020.1.JNS193538>
- [35] Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, *et al.* Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 febr.;87(2):457–65. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8145>
- [36] Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, *et al.* Clinical Characteristics and Outcome of Acromegaly Induced by Ectopic Secretion of Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH): A French Nationwide Series of 21 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 jun. 1;97(6):2093–104. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2930>
- [37] Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (París).* 2012 dic.;73(6):497–502. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.09.004>
- [38] Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 my.;94(5):1826–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2083>
- [39] Sambugaro S, Di Ruvo M, Ambrosio MR, Pellegata NS, Bellio M, Guerra A, *et al.* Early onset acromegaly associated with a novel deletion in CDKN1B 5'UTR region. *Endocrine.* 2015 my.;49(1):58–64. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0540-y>
- [40] Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore).* 1985 jul.;64(4):270–83. <https://doi.org/10.1097/00005792-198507000-00007>
- [41] Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 sept.;86(9):4041–6. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7903>
- [42] Kamilaris CD, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol diabetes.* 2019 febr.;127(2-03):156–64. <https://doi.org/10.1055/a-0753-4943>
- [43] Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* 2015 oct.;173(4):M85–97. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0209>
- [44] Bossis I, Stratakis CA. Minireview: PRKAR1A: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004 dic.;145(12):5452–8. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0900>
- [45] Bosco-Schamun MB, Correa R, Graffigna P, de Miguel V, Fainstein-Day P. Revisión del complejo de Carney: Aspectos genéticos. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 en.;65(1):52–9. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.006>
- [46] Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol.* 2007 en.;19(1):24–9. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32801195eb>
- [47] Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):18–31. <https://doi.org/10.1159/000371819>
- [48] Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, *et al.* Acromegaly in Carney complex. *Pituitary.* 2019 oct.;22(5):456–66. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00974-8>
- [49] Boikos SA, Stratakis CA. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary.* 2006;9(3):203–9. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0265-2>

- [50] Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 oct.;85(10):3860-5. <https://doi.org/10.1210/jc.85.10.3860>
- [51] Watson JC, Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, *et al.* Neurosurgical implications of Carney complex. *J Neurosurg.* 2000 mzo.;92(3):413-8. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.3.0413>
- [52] Giraldi FP, Fatti LM, Bertola G, Balza G, Lavezzi E, Pesce S, *et al.* Carney's complex with acromegaly as the leading clinical condition. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2):322-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03024.x>
- [53] Rojo-Álvaro J, Martínez-de Esteban JP, Pineda-Arribas JJ, Ollero-García MD, Munárriz-Alcuaz P. Acromegalia en paciente afecto de complejo de Carney. *Endocrinol Nutr.* 2013 my.;60(5):277-8. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.003>
- [54] Lonser RR, Mehta GU, Kindzelski BA, Ray-Chaudhury A, Vortmeyer AO, Dickerman R, *et al.* Surgical Management of Carney Complex-Associated Pituitary Pathology. *Neurosurgery.* 2017 my.;80(5):780-6. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001384>
- [55] Gorman P, Hewer RL. Stroke due to atrial myxoma in a young woman with co-existing acoustic neuroma and pituitary adenoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1985;48:718-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.7.718>
- [56] Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, *et al.* Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 jul.;77(1):72-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x>
- [57] Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary.* 2017 febr.;20(1):116-20. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0788-8>
- [58] Dwight T, Mann K, Benn DE, Robinson BG, McKelvie P, Gill AJ, *et al.* Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 jun.;98(6):E1103-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1400>
- [59] Dénes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, *et al.* Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 mzo.;100(3):E531-41. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3399>
- [60] Xekouki P, Brennand A, Whitelaw B, Pacak K, Stratakis CA. The 3PAs: An Update on the Association of Pheochromocytomas, Paragangliomas, and Pituitary Tumors. *Horm Metab Res.* 2019 jul.;51(7):419-36. <https://doi.org/10.1055/a-0661-0341>
- [61] Xekouki P, Pacak K, Almeida M, Wassif CA, Rustin P, Nesterova M, *et al.* Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 mzo.;97(3):E357-66. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1179>
- [62] O'Toole SM, Dénes J, Robledo M, Stratakis CA, Korbonits M. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: The association of pituitary adenomas and phaeochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2015 ag.;22(4):T105-22. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0241>

- [63] Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezado M, Mastroyannis SA, *et al.* Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 my.;100(5):E710-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4297>
- [64] López-Jiménez E, de Campos JM, Kusak EM, Landa I, Leskelä S, Montero-Conde C, *et al.* SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 dic.;69(6):906-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03368.x>
- [65] Lemelin A, Lapoirie M, Abeillon J, Lasolle H, Giraud S, Philouze P, *et al.* Pheochromocytoma, paragangliomas, and pituitary adenoma: An unusual association in a patient with an SDHD mutation. Case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 jul.;98(30):e16594. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016594>
- [66] Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres-Vela E, Giménez-Palop O, Lisbona-Gil A, Martín T, *et al.* 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. *Eur J Intern Med.* 2019 nov.;69:14-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.005>
- [67] Daly AF, Castermans E, Oudijk L, Guitelman MA, Beckers P, Potorac I, *et al.* Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. *Endocr-Relat Cancer.* 2018;25:L37-42. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0065>
- [68] Gadelha MR, Trivellin G, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas. *Front Horm Res.* 2013;41:111-40. <https://doi.org/10.1159/000345673>
- [69] Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 dic. 19;3(1):12. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-12>
- [70] Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 abr.;386(1-2):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.022>
- [71] Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 jun.;99(6):1955-69. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3826>
- [72] Akintoye SO, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, *et al.* Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 nov.;87(11):5104-12. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-012022>
- [73] Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):232-41. <https://doi.org/10.1159/000369802>
- [74] Checa-Garrido A, del Pozo-Picó C. Acromegalia y neurofibromatosis tipo 1. ¿Es casual la asociación entre ambas entidades? *Endocrinol Nutr.* 2013 mzo.;60(3):144-5. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.01.020>
- [75] Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, *et al.* Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A.* 2017 sept.;173(9):2353-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38308>
- [76] Josefson J, Listernick R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors. *J Pediatr.* 2011 mzo.;158(3):433-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.013>
- [77] Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. Growth hormone excess in neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2019;21:1254-5. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0312-1>

- [78] García WR, Cortes HT, Romero AF. Pituitary gigantism: a case series from Hospital de San José (Bogotá, Colombia). Arch Endocrinol Metab. 2019;63(4). <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000150>
- [79] Castellanos-Bueno R, Abreu-Lomba A, Buitrago-Gómez N, Patiño-Arboleda M, Pantoja-Guerrero D, Valenzuela-Rincón A, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics, morbidity and treatment based on the registry of acromegalic patients in Colombia: RAPACO. Growth Horm IGF Res. 2021 oct.;60-61:101425. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101425>

Histotal

Colecalciferol 25.000UI
en ampolla bebible



*Caja x 4 ampollas
equivalente a*

100 MIL

UNIDADES
Internacionales



Permite titular las dosis de Vitamina D
*Según la necesidad **del paciente***

Revisión

Comportamiento agresivo y curso clínico del carcinoma de paratiroides: a propósito de un caso y revisión de literatura

Carolina Plata Upegui ¹, Andrea Juliana Hernández Caicedo ¹, Luis Jhonatan Plata Upegui ²

¹Universidad de Santander, UDES, Bucaramanga, Colombia

²Fundación Universitaria Sanitas, Unisanitas, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Plata-Upegui C, Hernández-Caicedo AJ, Plata-Upegui LJ. Comportamiento agresivo y curso clínico del carcinoma de paratiroides: a propósito de un caso y revisión de literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e690. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.690>

Recibido: 28/Octubre/2021

Aceptado: 2/Junio/2022

Publicado: 9/Junio/2022

Resumen

Contexto. El hiperparatiroidismo primario es el tercer trastorno endocrino más frecuente y que rara vez es ocasionado por el carcinoma paratiroideo, una entidad infrecuente, de difícil diagnóstico y con una alta tasa de recurrencia y mortalidad.

Objetivo. Dar a conocer el curso clínico y el abordaje del carcinoma paratiroideo, haciendo énfasis en los criterios de sospecha clínica prequirúrgica que son determinantes en la planificación quirúrgica inicial.

Metodología. Se presentó el caso de una mujer joven con hipercalcemia severa por carcinoma paratiroideo. Se documentó el comportamiento de la enfermedad, las complicaciones e intervenciones recibidas y se realizó la correlación con la revisión de la literatura en cuanto a manifestaciones clínicas, diagnóstico, opciones terapéuticas e importancia del seguimiento.

Resultados. Se realizó la retroalimentación de las acciones tomadas con la paciente. Se resaltaron los criterios de sospecha prequirúrgica en contraste con los estudios imagenológicos disponibles, resaltando las ventajas y las desventajas de estos. Se identificaron las repercusiones sobre la hipercalcemia y sobre las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas.

Conclusiones. El carcinoma de paratiroides es una neoplasia de difícil diagnóstico y de alto impacto sobre la vida de los pacientes. La sospecha clínica prequirúrgica es determinante para el abordaje quirúrgico inicial, ya que la eliminación completa de la enfermedad es el objetivo terapéutico. La supervivencia está relacionada con el control de la hipercalcemia y el seguimiento clínico a largo plazo, ya que se disponen diversas intervenciones terapéuticas para mejorar la expectativa de vida.

Palabras clave: hiperparatiroidismo, carcinoma, hipercalcemia, neoplasia paratiroidea, osteoporosis, diabetes *mellitus*.

Destacados

- Informar acerca de la existencia y la importancia de las variables clínicas prequirúrgicas que aumentan la sospecha de carcinoma de paratiroides
- Dar a conocer las ventajas y las desventajas de los estudios imagenológicos disponibles a la hora de abordajes diagnóstico y terapéutico de los pacientes.
- Hacer una retroalimentación sobre el carcinoma de paratiroides, recordar que, a pesar de su infrecuencia, su existencia tiene un alto impacto sobre la calidad de vida de los pacientes; por ello, más allá del diagnóstico y tratamiento quirúrgico inicial, el seguimiento es determinante para el control de la hipercalcemia y la supervivencia de los pacientes.

 **Correspondencia:** Carolina Plata Upegui, Clínica Chicamocha SA. Calle 40 27A-22, Mejoras Públicas, Bucaramanga, Santander, Colombia. Correo-e: caroplau2797@gmail.com

Aggressive behavior and clinical course of parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature

Abstract

Context. Primary hyperparathyroidism, is the third most frequent endocrine disorder. It is rarely caused by parathyroid carcinoma, an infrequent entity, difficult to diagnose and with a high recurrence and mortality rate.

Purpose. To present the clinical course and approach to parathyroid carcinoma, emphasizing the pre-surgical clinical suspicion criteria, which are determinant in the initial surgical planning.

Methodology. The case of a young woman with severe hypercalcemia due to parathyroid carcinoma was presented. The behavior of the disease, complications and interventions received were documented. Correlation was made with the literature review, in terms of clinical manifestations, diagnosis, therapeutic options and importance of follow-up.

Results. The feedback of the actions taken with the patient was performed. The pre-surgical suspicion criteria were highlighted, in contrast with the available imaging studies, highlighting their advantages and disadvantages. The repercussions on hypercalcemia, which pharmacological and surgical interventions have, were identified.

Conclusions. Parathyroid carcinoma is a neoplasm of difficult diagnosis and high impact on patients' lives. Pre-surgical clinical suspicion is determinant for the initial surgical approach, since the complete elimination of the disease is the therapeutic objective. Survival is related to the control of hypercalcemia and long-term clinical follow-up, due to several therapeutic interventions are available to improve life expectancy.

Keywords: Hyperparathyroidism, carcinoma, hypercalcemia, parathyroid neoplasia, osteoporosis, Diabetes Mellitus.

Highlights

- To inform about the existence and importance of pre-surgical clinical variables that increase the suspicion of parathyroid carcinoma.
- To inform about the advantages and disadvantages of the available imaging studies in the diagnostic and therapeutic approach to patients.
- To make a feedback on parathyroid carcinoma, remembering that, despite its infrequency, its existence has a high impact on the quality of life of patients; therefore, beyond the diagnosis and initial surgical treatment, follow-up is crucial for the control of hypercalcemia and survival of patients.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es el tercer trastorno endocrino más frecuente (1) y una de las patologías más comunes del metabolismo de los minerales; caracterizado por la secreción anormal de la hormona paratiroidea (PTH) y el incremento de los niveles de calcio en la sangre (2). Su etiología es principalmente benigna y, en raras ocasiones, es secundaria a una entidad maligna denominada carcinoma paratiroideo (3).

El carcinoma paratiroideo (CP) es considerado un reto diagnóstico, teniendo en cuenta que es una neoplasia infrecuente con una prevalencia estimada del 0,005% de todos los tipos de cáncer (4) que tienen un comportamiento de crecimiento lento, una alta tasa de recurrencia (60%) y una alta tasa de mortalidad (35%) (5). El CP afecta por igual tanto a hombres como a mujeres (6) entre la cuarta a la quinta década

de la vida y tiene la particularidad de tener una presentación inicial muy similar a formas benignas del hiperparatiroidismo (7-8).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, las más frecuentes son la nefrolitiasis y la enfermedad ósea (9), pero también incluyen un espectro de alteraciones cardiovasculares y metabólicas, síntomas neuropsiquiátricos y cambios cognitivos, así como manifestaciones neuromusculares y gastrointestinales (10), que por sí solas son inespecíficas a la hora de pensar en CP, ya que están presentes en variantes del hiperparatiroidismo y en otras condiciones clínicas (11).

El diagnóstico del CP se realiza mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímico, además de tener en cuenta la presencia inequívoca de los signos de invasión local y de metástasis (12), por su parte, la resección quirúrgica completa, cuando se sospecha malignidad, es la única intervención curativa conocida para el

CP, específicamente la resección en bloque con márgenes limpios (13–15), ya que ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad (14) e impactar sobre los desenlaces de la hipercalcemia en el organismo (15).

Presentación del caso

Paciente femenina de 30 años con antecedente de hipertensión arterial de 10 años de evolución y de etiología desconocida, quien en el 2016 presentó clínica de seis meses de dolor lumbar

intermitente, irradiado a extremidades, la paciente fue manejada ambulatoriamente con analgesia por hallazgo ecográfico de nefrolitiasis, con respuesta regular. Consultó nuevamente por agudización de lumbalgia severa, parestesias en extremidades, astenia, adinamia y un marcado compromiso para la marcha. Se le realizó una radiografía lumbosacra que documentó fractura por acúñamiento del cuerpo vertebral a nivel de L1, con signos de mielopatía evidentes en resonancia magnética (figura 1), además de compromiso de la función renal (Cr: 2,23 mg/dl).

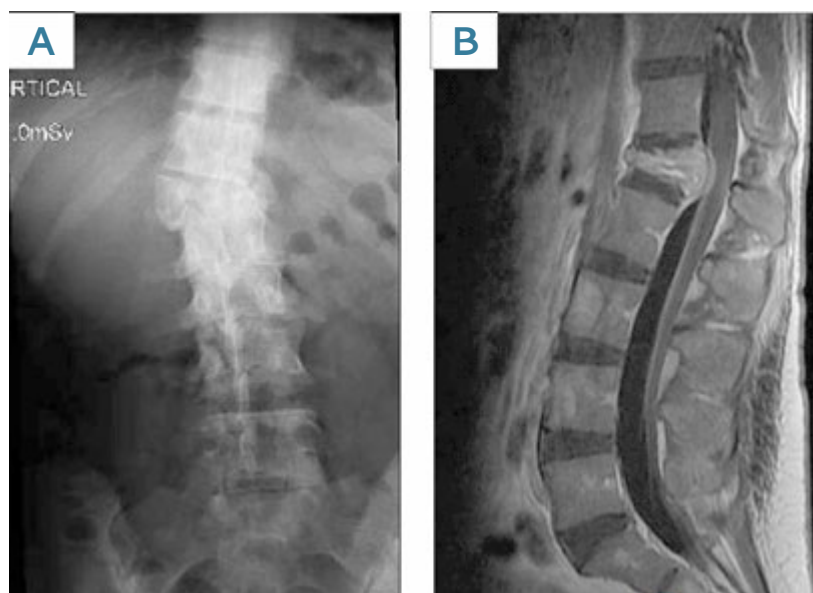


Figura 1. Hallazgo imagenológico de fractura de cuerpo vertebral

Notas aclaratorias: A. inicial hallazgo radiográfico de fractura por acúñamiento de cuerpo vertebral L1. B Colapso del cuerpo vertebral de L1 con retropulsión de muro posterior hacia el canal central, que genera moderada estenosis del saco dural y comprime el cono medular.

Fuente: estudios imagenológicos facilitados por la paciente.

Ante la sospecha de metástasis ósea y malignidad se realizó un aspirado de medula ósea, cuyo reporte descartó mieloma múltiple y que hasta el momento había sido la principal sospecha diagnóstica; sin embargo, en estudios complementarios se identificó hipercalcemia severa (calcio colorimétrico: 16,5 mg/dl) y niveles elevados de la PTH (1107 pg/ml); documentando hiperparatiroidismo primario. Se le dio manejo con hidratación intensa, diurético y primera dosis

de ácido zoledrónico (4 mg) con respuesta regular (Ca: 15,8 mg/dl).

En búsqueda de una lesión estructural se realizó una ecografía de tiroides (figura 2) que reportó lesión nodular en polo inferior de lóbulo tiroideo izquierdo que sugería adenoma paratiroideo (AP). Asimismo, se realizó una gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc-MIBI (figura 3) que reportó una hipercaptación en el

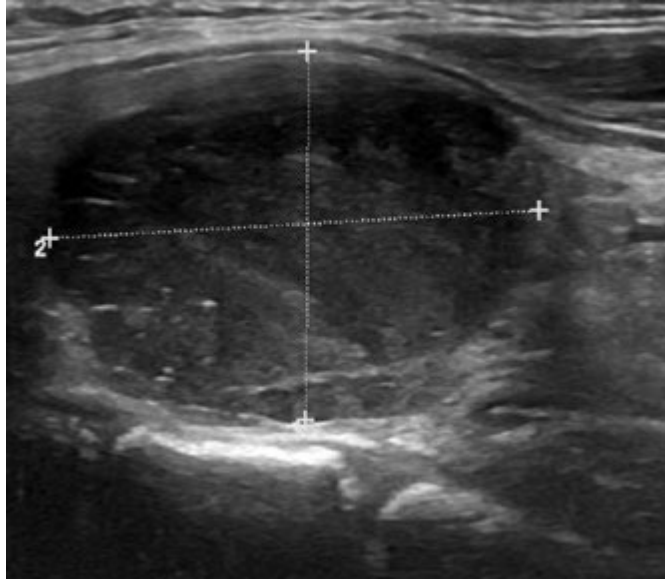


Figura 2. Lesión nodular de 29mm x 22mm x 25mm

Nota aclaratoria: lesión subyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo que dado la sospecha clínica de la paciente sugiere la presencia adenoma paratiroideo.

Fuente: estudios imagenológicos facilitados por la paciente.



Figura 3. Gammagrafía de paratiroides con 99mTc-MIBi

Nota aclaratoria: captación en el polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo con lesión de aspecto redondeado. Estudio compatible con adenoma de paratiroides.

Fuente: estudios imagenológicos facilitados por la paciente.

polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, que igualmente sugería que se trataba de un adenoma paratiroideo. Se adicionó entonces manejo con calcitonina sintética (4 u/kg cada 12 h), logrando la disminución en los niveles de calcio (11,07 mg/dl) y se programó para la realización de la resección quirúrgica; sin embargo, previo al procedimiento, cursó con nueva hospitalización por lumbalgia severa, adicional de trombosis venosa profunda y un primer episodio de pancreatitis secundario a hipercalcemia.

La paciente fue llevada a cirugía con persistencia de hipercalcemia severa (Ca iónico: 2,67 mmol/l). El reporte quirúrgico describió la presencia de una gran masa en el polo inferior de la tiroides izquierda, de más de 4 cm de diámetro, totalmente adherida a la tiroides y parcialmente al nervio laríngeo recurrente izquierdo, el cual se liberó y obligó a realizar hemitiroidectomía izquierda, disminuyendo calcemia postoperatoria, tanto a las 24 horas (Ca iónico: 2,4 mmol/l), como a las 96 horas (Ca iónico: 1,47 mmol/l). El resultado de la patología fue compatible con carcinoma de paratiroides, con compromiso linfovascular, sin compromiso perineural, ni ganglionar, ni de tejido

tiroideo o peritiroideo. La inmunohistoquímica dio positiva para PTH, ciclina D1 y un ki-67 del 65% en las células tumorales.

En el seguimiento posquirúrgico, la paciente presentó un episodio de hipocalcemia atribuido a síndrome del hueso hambriento, manejado con suplencia de calcio y vitamina D con posterior mejoría clínica, recuperación de función renal (Cr: 1,18mg/dl), un progresivo control de las cifras de tensión arterial y de control bioquímico (Ca: 8,8 mg/dl y PTH: 166 pg/ml) que perduró hasta el 2017 (Ca: 9,2 mg/dl y PTH: 42 pg/ml); sin embargo, en el 2018 requirió una nueva hospitalización por sintomatología osteomuscular y reaparición de hipercalcemia (Ca: 13,4 mg/dl – PTH: 94,6 mmol/l) manejada con bifosfonatos. Dado que el rastreo gammagráfico fue negativo (figura 4), se solicitó PET Scan con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG-F18) que evidenció adenopatías cervicales hipermetabólicas, sospechosas de recurrencia tumoral. Se realizó una toma de muestra por aspirado con aguja fina (ACAF) con reporte de fondo hemorrágico, sin componente de ganglio linfático y se reportó negativa para malignidad.

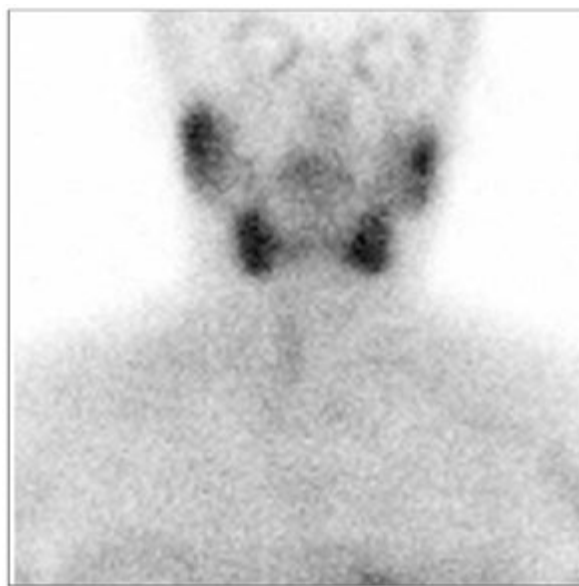


Figura 4. Gammagrafía de paratiroides con 99mTc-MIBi

Nota aclaratoria: no hay presencia de nódulos hipercaptantes que sugieran adenoma de paratiroides. Estudio negativo para adenoma de paratiroides.

Fuente: estudios imagenológicos facilitados por la paciente.

La paciente presentó complicaciones secundarias a la hipercalcemia, entre ellas, pancreatitis a repetición (tres ocasiones), con requerimiento de estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos, diabetes *mellitus* insulino-requiriente por disfunción pancreática, hipertensión arterial de difícil manejo y adicional deterioro de función renal (2,9 mg/dl).

En el 2019 se realizó una nueva PET-TC (FDG-F18) con hallazgo de áreas de engrosamiento difuso y pseudonodular, con actividad metabólica de baja intensidad a nivel paratraqueal izquierdo. Dada la persistencia de hipercalcemia (Ca: 12,5 mg/dl y PTH: 232 mmol/l), se intentó control farmacológico con el cinacalcet (60 mg día), pero frente a intolerancia por náuseas y vomito, se rotó el manejo con bifosfonatos (ácido ibandronico 150 mg/mes

por tres meses), sin cambios significativos, implementando posteriormente el denosumab (120 mg/mes).

En junta médica se consideró a la paciente candidata para resección de la lesión paratraqueal y durante la intervención se encontró una gran masa tumoral de 4 cm en surco traqueoesofágico izquierdo, infiltrando el nervio laríngeo-recurrente y capas musculares del esófago. Se resecó la masa descrita, con histología positiva para CP, logrando normalización de niveles de calcio (9,01 mg/dl) y PTH (51,4 mmol/l).

La paciente presentó una nueva recidiva de localización mediastínica tratada con cirugía en el 2020 y una recaída local paratraqueal derecha intervenida quirúrgicamente en el 2021. En cada una de ellas se logró la normalización transitoria de los parámetros bioquímicos (figuras 5 y 6).

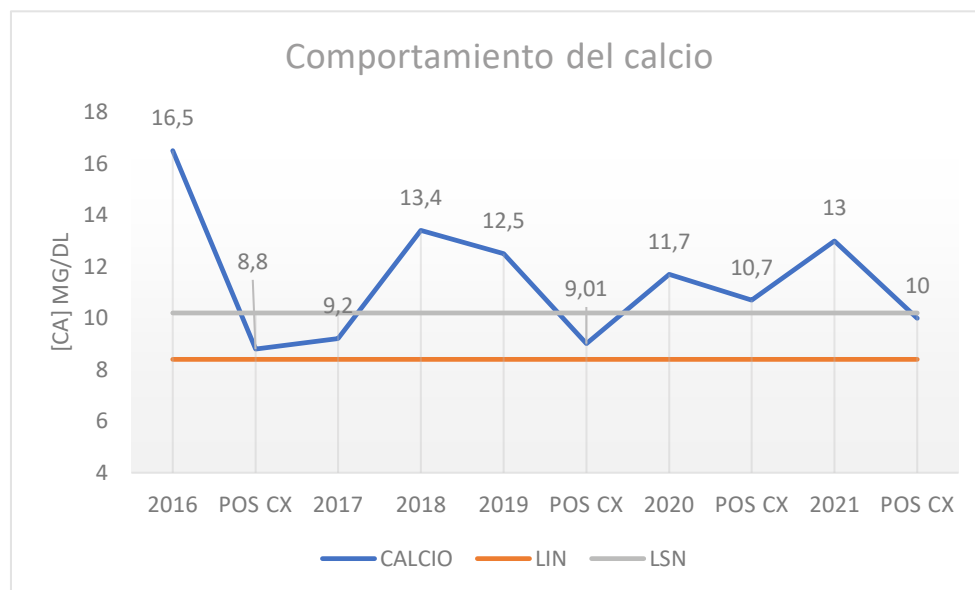


Figura 5. Comportamiento del calcio (Ca) a lo largo de los años

Nota aclaratoria: se resaltan los cambios posquirúrgicos (POS CX), LIN: límite inferior normal y LSN: límite superior normal.

Fuente: elaboración propia.

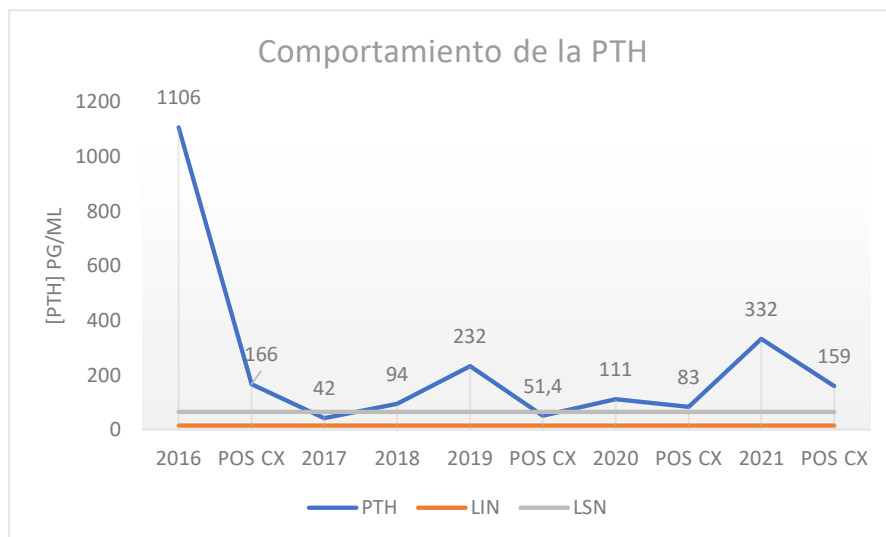


Figura 6. Comportamiento de la hormona paratiroidea (PTH), a lo largo de los años

Nota aclaratoria: se resaltan los cambios posquirúrgicos (POS CX), LIN: límite inferior normal y LSN: límite superior normal.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El carcinoma de paratiroides es un tumor maligno infrecuente de la glándula paratiroidea, responsable de menos del 1% de las etiologías del hiperparatiroidismo primario (16–17), es usualmente sospechado frente a niveles elevados de calcio en sangre, pero cuya confirmación diagnóstica se realiza mediante el análisis histopatológico tras la intervención quirúrgica; que es actualmente el único tratamiento eficaz y curativo de la enfermedad (18).

Es importante tener en cuenta que, de acuerdo con el momento en que se realiza el diagnóstico del carcinoma paratiroideo, si no existe una sospecha prequirúrgica de malignidad, un paciente pueda ser llevado a cirugía bajo un diagnóstico presuntivo de un adenoma paratiroideo (6). Esto es de gran importancia al tener en cuenta que la cirugía conservadora en el contexto de un CP se asocia con una tasa de recurrencia 13 veces mayor en comparación con la resección en bloque de las lesiones (11).

Por ello, al tener en cuenta que la mayoría de los CP son funcionales (90%), recientemente se han descrito hallazgos o criterios clínicos que

aumentan la probabilidad prequirúrgica de esta neoplasia, entre ellos se encuentran los niveles elevados de PTH por encima de 10 veces el límite superior de lo normal (19), así como la llamada regla de $> 3 + > 3$, que implica la presencia de una masa palpable (> 3 cm) junto con el hallazgo de hipercalcemia grave (> 12 mg/dl) (20), así como otras manifestaciones y condiciones clínicas que se han relacionado con CP (21) (tabla 1).

En el caso de la paciente, basados en el marcado compromiso óseo axial y la notable hipercalcemia con la que debutó, se sospechó como primera etiología el mieloma múltiple (MM), teniendo en cuenta que es una neoplasia cuyas manifestaciones características incluyen lesiones osteolíticas, insuficiencia renal, anemia e hipercalcemia (22), sin embargo, el aspirado de medula ósea fue negativo para neoplasia de células plasmáticas.

Posterior a ello se documentó hiperparatiroidismo primario con una lesión estructural cervical izquierda, por lo cual la paciente fue llevada a procedimiento quirúrgico con resultado histopatológico e inmunohistoquímico, los cuales confirmaron el diagnóstico de carcinoma paratiroideo.

Tabla 1. Criterios de sospecha clínica de cáncer paratiroideo

Edad de 44 a 54 años
Calcemia superior a 14 mg/dl
PTH 10 a 15 veces mayor al máximo normal
Crisis hipercalcémica
Masa palpable del cuello (lesión > 3 cm)
Enfermedad ósea metabólica
Enfermedad renal
Pancreatitis
Antecedentes personales o familiares de hipercalcemia o síndromes genéticos (HPT-JT, MEN)
Tumor de la mandíbula concomitante
Infiltración o calcificaciones en ultrasonido de cuello
Sospecha de enfermedad metastásica en Sesta MIBI o TAC

Nota aclaratoria: PTH: Hormona paratiroidea, HPT-JT: hiperparatiroidismo asociado a tumor mandibular, NEM: neoplasia endocrina múltiple y TAC: tomografía axial computada.

Fuente: adaptado de (21).

De este caso se resalta la importancia de tener en cuenta los criterios de sospecha clínicos del CP y su respectivo complemento con las diversas modalidades de imágenes diagnósticas disponibles, ya que son de gran utilidad a la hora de valorar el comportamiento y la extensión preoperatoria de las lesiones, así como para identificar la localización de recidivas y con ello definir el abordaje quirúrgico pertinente.

Estudios imagenológicos

Se han descrito recomendaciones con respecto a la implementación de recursos imagenológicos como parte del abordaje inicial del carcinoma paratiroideo, la combinación de dos tipos de imágenes diagnósticas, especialmente, la ecografía de cuello y la gammagrafía con sestamibi (23) que, en conjunto, aumentan la sensibilidad y la precisión diagnóstica en cuanto a la localización de las lesiones, pero con

limitaciones al evaluar el potencial maligno de las mismas (24).

El enfoque con el ultrasonido se basa en la identificación anatómica del tejido paratiroideo anormal (25) y la gammagrafía, por su parte, tiene la capacidad de identificar metástasis locales y a distancia; gracias a la captación mitocondrial del sestamibi en el tejido paratiroideo anormal (26), sin embargo, carece de capacidad para diferenciar las lesiones malignas de las benignas (27), ya que se ha visto que las lesiones paratiroides quísticas son una causa reconocida de falsos negativos y la captación de sestamibi dentro de la glándula tiroides es una fuente potencial de falsos positivos (28-29).

Otro estudio con limitaciones diagnósticas es la biopsia por aspiración con aguja fina (ACAF), la cual no se recomienda como estudio inicial frente a la sospecha de CP, ya que la citología es pobre para distinguir la malignidad en un tumor

paratiroideo y por el riesgo de diseminación de las células neoplásicas (30), sin embargo, se ha documentado que podría realizarse para confirmar la presencia de lesiones metastásicas, como se realizó con la paciente, pero generalmente se hace con una prueba del aspirado de PTH-hormona que confirmaría el tejido secretor de PTH (31).

Por otro lado, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son útiles en el estudio de la invasión de tejidos circundantes (32) y se deben contemplar en zonas como el cuello, el mediastino, el tórax y el abdomen, frente a la sospecha de recidiva o diseminación metastásica (33).

Por su parte, la tomografía por emisión de positrones (PET) se ha empleado cuando el resto de las técnicas diagnósticas resultan equívocas o no concluyentes (33), ello debido al potencial diagnóstico de neoplasias, especialmente malignas, como consecuencia del aumento en el metabolismo de la glucosa en estas patologías, correlacionado una mayor disposición de proteínas transportadoras de glucosa (34).

A pesar de ello, la PET presenta limitaciones en cuanto a los falsos positivos que surgen en la inflamación aguda o crónica, los abscesos, la linfadenopatía inflamatoria y las reacciones inespecíficas posradioterapia que pueden simular tejido tumoral en las exploraciones con PET (35). Por su lado, la técnica híbrida, PET/TC, ofrece ventajas adicionales debido a la doble información anatómica y funcional que permite detectar pequeños depósitos tumorales, pero con poco rendimiento sobre las micrometástasis (36), no obstante existen estudios que han demostrado el mérito diagnóstico del PET/TC en el contexto del carcinoma paratiroideo.

Ello es demostrable tanto en el caso de la paciente como en otros casos reportados por Arslan y Rydzewski (37) y Gardner *et al.* (38), donde la PET/TC, realizada en el contexto postoperatorio de pacientes con reaparición de niveles elevados de PTH y calcemia, logró demostrar focos de actividad tumoral, susceptibles de estudio, en los que se confirmó la recidiva por carcinoma de paratiroides.

Cabe resaltar que la desoxiglucosa marcada con flúor (F18-FDG) es el radiofármaco más

utilizado en PET (21), sin embargo, podría ser más útil la implementación de la colina marcada con carbono o flúor (PET con 18F-colina) (39), ya que ha demostrado ser útil en la localización preoperatoria de las masas paratiroides (40), ello debido a que es un precursor de la fosfatidilcolina, componente fosfolípido de la membrana celular, cuyo metabolismo está aumentado en células neoplásicas de próstata y paratiroides (21).

Informes de casos aislados han demostrado que los CP son positivos a la 18F-Colina-PET (41-42), sin embargo, los tumores marrones también son 18F-Colina PET positivos, lo que se debe tener en cuenta para no confundirlos con metástasis (41). Hasta el momento, la evidencia considera a la 18F-Colina-PET como una alternativa diagnóstica en el HPT para pacientes que han tenido estudios de primera línea negativos o discordantes, ello debido a la capacidad para evaluar el comportamiento de las lesiones de manera distintiva que permitan identificarlas de manera altamente sugestiva (42), sin embargo, son hallazgos preliminares, sin olvidar que es un método imagenológico de mayor costo y menor disponibilidad (43).

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, este debe estar dirigido a la extirpación del tumor primario, de sus posibles recurrencias o metástasis, y al control de la hipercalcemia, que es la principal causa de morbimortalidad (44). Dichas intervenciones se reflejaron en el control bioquímico de la paciente (figuras 5 y 6), resaltando que otras intervenciones como la quimioterapia y la radioterapia rara vez proporcionan una respuesta alentadora en estos pacientes (45).

El enfoque estándar es la cirugía radical con una resección en bloque de la lesión primaria al momento de la operación inicial, con la escisión de los lóbulos tiroideos ipsilaterales y las estructuras adyacentes implicadas (5-23), incluyendo el nervio laríngeo, que, en caso de estar infiltrado, será necesario su sacrificio. Por otro lado, la disección de ganglios cervicales solo se recomienda en caso de metástasis, ya que su resección profiláctica no mejora el pronóstico, sino que puede aumentar la morbilidad (46).

El éxito de la cirugía suele ir seguido de una grave hipocalcemia e hipofosfatemia (también denominada "síndrome del hueso hambriento"), que requiere manejo farmacológico con calcio y vitamina D activada (47), asimismo se puede realizar la valoración intraoperatoria de una muestra congelada con márgenes negativos. De lo contrario, si los márgenes son positivos, una evaluación de niveles PTH y calcio intraoperatorio son indicativos de enfermedad persistente o residual, la cual debe ser localizada y eliminada quirúrgicamente lo más pronto posible (14).

En cuanto a las intervenciones farmacológicas, estas son empleadas en la disminución de la hipercalcemia, no solo como requisito en el contexto preoperatorio, sino también como intervención coadyuvante en los casos de enfermedad recurrente o metastásica (48), así como en las crisis de hipercalcemia; sin embargo, como ocurre en la mayoría de las terapias médicas, el efecto del tratamiento se debilita con el tiempo y es poco probable que proporcionen un alivio a largo plazo (49).

Como tratamiento de elección, se encuentran los bifosfonatos, como el ácido zoledrónico, que inhibe la actividad de los osteoclastos, sin embargo, tienen la limitante de estar restringidos en pacientes con aclaramiento de creatinina inferiores a 30 mL/minuto (50); diferente al denosumab, un anticuerpo monoclonal con alta afinidad para unirse al ligando RANK, que al inhibir la maduración, la activación y la función de los osteoclastos, logra disminuir el calcio sérico en más del 60% de los pacientes con hipercalcemia persistente de origen maligno, a pesar del tratamiento intravenoso con bifosfonatos (51).

En el caso de las crisis hipercalcémicas, el tratamiento consiste en la hidratación con solución salina, diuréticos de asa y bifosfonatos, pero en caso de no tener respuesta, se implementan los calcimiméticos, como el cinacalcet (52), un modulador alostérico del receptor sensor del calcio que, al aumentar su actividad, reduce la secreción de la PTH; de hecho, este se administró en 29 pacientes con CP inoperable, logrando reducir la hipercalcemia en aproximadamente dos tercios de los pacientes de dicha muestra. Teniendo a consideración que se titula de acuerdo con la

calcemia y la tolerancia a los efectos secundarios asociados (náuseas, vomito, cefalea) (53).

Seguimiento

Una vez se alcanza el control metabólico, el objetivo del seguimiento es la detección precoz de recidivas loco-regionales o metástasis (54), para ello los pacientes deben continuar con el respectivo seguimiento de por vida, tanto de los niveles de calcio y PTH, como el control imagenológico, teniendo en cuenta que la supervivencia a largo plazo es posible, oscilando entre el 85 y el 91% a los 5 años y entre el 49 y el 87,6% a los 10 años (55).

La explicación del control riguroso se debe a que la principal manifestación clínica de la recurrencia es la hipercalcemia y usualmente los pacientes afectados por CP recaen en un plazo de dos a cinco años desde la intervención inicial (56–57), aunque las metástasis a distancia de localizaciones más notificadas son los pulmones (40%), el hígado (10%) y, en unos pocos casos, los huesos, la pleura y el páncreas (58). La recidiva es típicamente regional, lo que representa aproximadamente dos tercios de las recaídas y es difícil de detectar, ya sea por ser pequeño, multifocal o por que se localice en la cicatriz dejada por la cirugía anterior (59–60).

Por lo anteriormente mencionado, la eliminación completa de la enfermedad sigue siendo el objetivo principal, a través de la resección quirúrgica de las recurrencias, tantas veces como sea posible y abordable quirúrgicamente, sin olvidar el efecto paliativo aun en el contexto de las metástasis, ya que logra impactar sobre hipercalcemia en el organismo, mitigando los síntomas asociados y aumentando la supervivencia de los pacientes (52).

Conclusiones

El carcinoma de paratiroides continúa siendo una entidad infrecuente, de difícil diagnóstico y de alto impacto sobre la vida de los pacientes. Es una patología en la cual el desafío gira en torno a la sospecha diagnóstica prequirúrgica que requiere de la correlación de los hallazgos clínicos y paraclínicos, así como la adecuada implementación de los recursos imagenológicos disponibles, con

el fin de realizar una adecuada planificación y enfoque del abordaje quirúrgico inicial.

La eliminación completa de la enfermedad es el objetivo terapéutico, pero cuando la lesión no logra ser resecada completamente, la implementación de las terapias farmacológicas y la resección quirúrgica de las recurrencias durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes contribuyen al control de la hipercalcemia, a mitigar los síntomas asociados y a incrementar la expectativa de supervivencia.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores de este artículo niegan recibir algún tipo de financiación.

Conflicto de interés

Los autores niegan tener algún tipo de conflicto de interés.

Referencias

- [1] Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009 jul.;374(9684):145–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
- [2] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018 sept.;391(10116):168–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7)
- [3] Takenobu M, Moritani S, Kawamoto K, Yoshioka K, Kitano H. Parathyroid carcinoma coexisting with multiple parathyroid adenomas: a case report. *Endocr J*. 2020 sept. 28;67(9):963–7. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0139>
- [4] Dudney WC, Bodenner D, Stack Jr B. Parathyroid Carcinom. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43(2):441–53. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.011>
- [5] Talat N, Schultze KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 mzo.; 17(8):2156–74. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1003-6>
- [6] Betea D, Potorac L, Beckers A. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol*. 2015;76(2):169–77. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.003>
- [7] Quinn CE, Healy J, Lebastchi AH, Brown T, Stein J, Prasad M, *et al.* Modern experience with aggressive parathyroid tumors in a high-volume New England referral center. *J Am Coll Surg*. 2015;220:1054. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.007>
- [8] Hsu P, Liu CY, Chen MH. Refractory hypercalcemia due to hyperparathyroidism in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Pract*. 2018 en.;5(2):84–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2018.01.002>
- [9] Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 jun.;81(6):2036–40. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.6.8964825>
- [10] Walker MD, Rubin M, Silverberg SJ. Nontraditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):40–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.008>
- [11] Quaglini F, Manfrino L, Cestino L, Giusti M, Mazza E, Piovesan N, *et al.* Parathyroid Carcinoma: An Up-to-Date Retrospective Multicentric Analysis. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:7048185. <https://doi.org/10.1155/2020/7048185>
- [12] Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1221–38. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.08.009>
- [13] Sadler C, Gow KW, Beierle EA, Doski JJ, Langer M, Nuchtern JG, *et al.* Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery*. 2014 dic.;156(6):1622–30. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.069>
- [14] Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat*

- Rev Endocrinol. 2012;8(10):612-22. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.102>
- [15] Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, Karakas E, Miyauchi A, Knoefel WT, *et al.* Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(8):2620-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2306-6>
- [16] Yip L, Seethala RR, Nikiforova MN, Nikiforov YE, Ogilvie JB, Carty SE, *et al.* Loss of heterozygosity of selected tumor suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Surgery.* 2008;144(6):949-55. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.030>
- [17] Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol.* 2012 abr.;22(6):498-507. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.04.007>
- [18] Basceken S, Genc V, Ersoz S, Sevim Y, Celik S, Bayram I. Is local resection sufficient for parathyroid carcinoma? *Clinics.* 2015;70(4):247-9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(04\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(04)05)
- [19] Rodrigo JP, Hernández JC, Randolph GW, Zafereo ME, Hartl DM, Silver CE, *et al.* Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102012. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102012>
- [20] Campenni A, Ruggeri RM, Sindoni A, Giovinazzo S, Calbo E, Ieni A, *et al.* Parathyroid carcinoma presenting as normocalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2012;3:367-72. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0344-y>
- [21] Barberán M, Campusano C, Salman P, Trejo P, Silva A, Rivera S, *et al.* An update on parathyroid carcinoma. *Rev Méd Chil.* 2021;149(3):399-408. <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000300399>
- [22] Jo IH, Paik CN. Acute Pancreatitis with Hypercalcemia as Initial Manifestation of Multiple Myeloma. *Korean J Gastroenterol.* 2020 abr. 25;75(4):220-224. <https://doi.org/10.4166/kjg.2020.75.4.220>
- [23] Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13(1):11-23. <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0171-3>
- [24] Haring A, Avatinka W, Fernandez-Ranvier G, Hwang J, Suh I, Mitmaker E, *et al.* Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;96(12):3679-86. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
- [25] NICE guideline. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment, and initial management. United Kingdom; 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng132>
- [26] Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery.* 2001 dic.;130(6):1011-8. <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118371>
- [27] Kitapçı MT, Tastekin G, Turgut M, Caner B, Kars A, Barista I, *et al.* Preoperative localization of parathyroid carcinoma using Tc-99m MIBI. *Clin Nucl Med.* 1993 dic;18(3):217-9. <https://doi.org/10.1097/00003072-199303000-00007>
- [28] Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med.* 1997;38(6):834-9.
- [29] Johnson NA, Yip L, Tublin ME. Cystic Parathyroid Adenoma: Sonographic Features and Correlation With 99mTc-sestamibi SPECT findings. *Am J Roentgenology.* 2010;195(6):1385-90. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4472>
- [30] Agarwal G, Dhingra S, Mishra SK, Krishnani N. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391:623-6. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0095-8>
- [31] Harari A, Waring A, Fernández-Ranvier G, Hwang J, Suh I, Mitmaker E, *et al.*

- Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3679–86. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
- [32] Sidhu PS, Talat N, Patel P, Mulholland N, Schulte KM. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol.* 2011;21(9):1865–73. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2141-3>
- [33] Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2001;136(8):878–85. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.8.878>
- [34] Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol.* 2009;70(3):382–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.051>
- [35] Jones RL, Cunningham D, Cook G, Ell PJ. Tumour vaccine associated lymphadenopathy and false positive positron emission tomography scan changes. *Br J Radiol.* 2004;77(913):74–5. <https://doi.org/10.1259/bjr/19323466>
- [36] Evangelista L, Sorgato N, Torresan F, Merante I, Pennelli G, Saladini G, *et al.* FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol.* 2011;2(10):348–54. <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i10.348>
- [37] Arslan N, Rydzewski B. Detection of a recurrent parathyroid carcinoma with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med.* 2002;27(3):221–2. <https://doi.org/10.1097/00003072-200203000-00022>
- [38] Gardner CJ, Wiesmann H, Gosney J, Carr HM, Macfarlane IA, Cuthbertson DJ. Localization of metastatic parathyroid carcinoma by 18F FDG PET scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4844–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1479>
- [39] Christakis I, Vu T, Chuang HH, Fellman B, Figueroa AMS, Williams MD, *et al.* The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol.* 2017;95:82–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.026>
- [40] Huber G, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D, *et al.* Benefit of 18 F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol.* 2018;28:2700–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5190-4>
- [41] Deandreis D, Terroir M, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Lacroix L, Bidault F, *et al.* 18Fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging? *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2015;42:1941–2. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3130-6>
- [42] Boccalatte LA, Gómez NL, Musumeci M, Galich AM, Collaud C, Figari MF. PET/TC 4D 18F-colina en el hiperparatiroidismo: correlación entre datos bioquímicos y parámetros del estudio. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2020;39(5):273–8. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2020.03.017>
- [43] Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciapuccini R, Lireux B, *et al.* F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(4):658–66. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3911-1>
- [44] Sillero A, Atienza MA. Manejo diagnóstico-terapéutico del carcinoma de paratiroides. *An Med Inter.* 2002;19(12):48–52. <https://doi.org/10.4321/S0212-71992002001200010>
- [45] Hsu P, Liu CY, Chen MH. Refractory hypercalcemia due to hyperparathyroidism in a patient with metastatic parathyroid carcinoma, *J Cancer Res Pract.* 2018;5(2):84–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2018.01.002>
- [46] Brandi ML. Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs. *Front Horm Res.*

- 2019;51:63–76. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06409-4>
- [47] Rathil MS, Ajjan R, Orme SM. A case of parathyroid carcinoma with severe hungry bone syndrome and review of literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(8):487–90. <https://doi.org/10.1055/s-2007-992155>
- [48] Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):485–93. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
- [49] Duan K, Ozgur M. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turkish J Pathol*. 2015;31(supl. 1):80–97. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01316>
- [50] US Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid) [Internet]. Silver Spring, Estados Unidos: U.S. Food and Drug Administration; 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm>
- [51] Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia *BMJ*. 2015;350:h2723. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2723>
- [52] Long KL, Sippel RS. Current and future treatments for parathyroid carcinoma. *Int J Endocr Oncol*. 2018;5(1). <https://doi.org/10.2217/ije-2017-0011>
- [53] Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, *et al*. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3803–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0585>
- [54] Vaira V, Elli F, Forno I, Guarnieri, V, Verdelli C, Ferrero S, *et al*. The microRNA cluster C19MC is deregulated in parathyroid tumours. *J Mol Endocrinol*. 2012;49(2):115–24. <https://doi.org/10.1530/JME-11-0189>
- [55] Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336–41. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.005>
- [56] Gao WC, Ruan CP, Zhang JC, Liu HM, Xu XY, Sun YP, *et al*. Nonfunctional parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(7):969–74. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0740-z>
- [57] Wilkins BJ, Lewis JS. Nonfunctional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol*. 2009;3(2):140–9. <https://doi.org/10.1007/s12105-009-0115-4>
- [58] Ferraro V, Sgaramella LI, Di Meo G, Prete FP, Logoluso F, Minerva F, *et al*. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single Centre experience. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(supl. 1):46. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0368-1>
- [59] De Pasquale L, Bulfamante AM, Felisati G, Castellani L, Ghilardi G, Saibene AM. Management and Outcome of Parathyroid Carcinoma-Induced Primary Hyperparathyroidism: A Single-Centre Experience. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:5397941. <https://doi.org/10.1155/2021/5397941>
- [60] Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18:594–8. <https://doi.org/10.1007/BF00353773>

Caso clínico

Hiperplasia adrenal congénita asociada a mutación no descrita en el gen *CYP17A1*

Carlos E. Builes-Montaño ^{1,2}, Myriam V. Rueda-Galvis ¹, María C. Fragozo-Ramos ¹,
Valentina Agredo-Delgado ¹, Julián Zea-Lopera ¹, Carlos M. Muñetón-Peña ³

¹Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

³Grupo de Genética Médica, departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Builes-Montaño CE, Rueda-Galvis MV, Fragozo-Ramos MC, Agredo-Delgado V, Zea-Lopera J, Muñetón-Peña CM. Hiperplasia adrenal congénita asociada a mutación no descrita en el gen *CYP17A1*. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e750. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.750>

Recibido: 30/Septiembre/2021

Aceptado: 30/Mayo/2022

Publicado: 2/Junio/2022

Resumen

Introducción: la deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa es causada por un defecto en el gen *CYP17A1* que codifica una enzima que expresa tanto actividad 17 α -hidroxilasa como 17,20-liasa en las glándulas suprarrenales y las gónadas. El fenotipo de esta condición es muy característico, pero lo pueden compartir otros defectos enzimáticos y la adecuada relación genotipo-fenotipo es importante para el diagnóstico correcto, por lo que se recomienda enfocar el tratamiento y la consejería a los pacientes.

Objetivo: reportar por primera vez una variante genética potencialmente relacionada con una hiperplasia adrenal congénita en una paciente con un fenotipo compatible con una deficiencia de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa.

Presentación del caso: se presenta el caso de una mujer que consultó por infantilismo sexual y amenorrea primaria en presencia de cariotipo 46XX. Durante su evolución, cursó con hipertensión e hipokalemia que condujo a la sospecha diagnóstica de una hiperplasia adrenal congénita (HAC).

El estudio genético reveló una mutación de cambio de sentido erróneo, homocigota, en el exón 8, c.1250T>C; p.Phe417Ser del gen de la *CYP17A1*. Se ha demostrado previamente que mutaciones en esta localización suprimen las actividades de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa, lo que explica el fenotípico clínico observado. Reportamos por primera vez en el mundo la mutación de cambio de sentido erróneo, c.1250T>C; p.Phe417Ser, en el gen *CYP17A1*, relacionada con la HAC.

Destacados

- La hiperplasia adrenal congénita por deficiencia de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa es poco común y su diagnóstico clínico es retador.
- La sospecha basada en el fenotipo de una deficiencia de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa debe ser confirmada mediante pruebas moleculares.
- La correcta identificación del genotipo en los pacientes con hiperplasia adrenal congénita en nuestro país permitirá conocer las asociaciones genotipo-fenotipo y potencialmente detectar nuevas variantes de interés.
- Las herramientas bioinformáticas son muy útiles para el análisis de las nuevas variantes genéticas de significado incierto.

 **Correspondencia:** Carlos E. Builes-Montaño, calle 78b #69-240, departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Correo-e: cbuiles@hptu.org.co

Discusión y conclusión: los análisis genéticos en todos los pacientes con HAC son necesarios para definir la frecuencia de esta y otras mutaciones en la población colombiana y relacionar el fenotipo de la enfermedad con su genotipo.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita, esteroide 17-alfa-hidroxilasa, virilismo, hipertensión, desarrollo sexual, mutación.

Congenital adrenal hyperplasia associated with a no described mutation in the CYP17A1 gene

Abstract

Introduction: a defect in the CYP17A1 gene causes 17 α -Hydroxylase/17,20-lyase deficiency. It encodes an enzyme that expresses both 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase activity in the adrenal glands and gonads. The phenotype of this condition is characteristic but may be shared by other enzyme defects. Therefore, the adequate genotype-phenotype relationship is essential for the correct diagnosis, to focus the treatment and the counseling of patients.

Purpose: To report for the first time a genetic variant potentially related to congenital adrenal hyperplasia in a patient with a phenotype compatible with a deficiency of 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase.

Case presentation: We present the case of a woman who consulted for sexual infantilism and primary amenorrhea in the presence of a 46XX karyotype. She developed hypertension and hypokalemia, which led to the diagnostic suspicion of congenital adrenal hyperplasia (CAH). A genetic study revealed a homozygous missense mutation in exon 8, c.1250 T>C; p. Phe417Ser of the CYP17A1 gene. Mutations in this location have previously been shown to suppress 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase activities, which could explain the observed phenotype. We report the missense mutation, c.1250 T>C; p. Phe417Ser, for the first time in the CYP17A1 gene related to HAC.

Discussion and conclusion: Genetic analyses in all patients with HAC are necessary to define the frequency of this and other mutations in the Colombian population and relate the disease's phenotype with its genotype.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia; steroid 17-alpha-Hydroxylase; virilism; hypertension; sexual development; mutation.

Highlights

- Congenital adrenal hyperplasia due to 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase deficiency is uncommon and its clinical diagnosis is challenging.
- Phenotype-based suspicion of 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase deficiency should be confirmed by molecular testing.
- Correct genotype identification in patients with congenital adrenal hyperplasia in our country will provide insight into genotype-phenotype associations and potentially detect new variants of interest.
- Bioinformatics tools are very useful for the analysis of new gene variants of uncertain significance.

Introducción

La hiperplasia adrenal congénita (HAC), OMIM 202110, son un grupo de entidades de herencia autosómica recesiva caracterizado por el déficit de alguna de las cinco enzimas encargadas de la esteroidogénesis adrenal. La deficiencia de la 21-hidroxilasa (21 OHD) comprende más del 90% de los casos (1, 2) y las alteraciones en los genes

que codifican para la síntesis de otras enzimas, como CYP17A (citocromo P17 hidroxilasa), 17-20 liasa, y 3B beta hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD), son menos frecuentes (1, 3).

El defecto de la CYP17A1 es una causa infrecuente de HAC, con una prevalencia aproximada de 1 en cada 50.000-100.000 nacidos vivos y descrita por primera vez en 1966 (4, 5). La enzima CYP17A1 es la encargada de catalizar

dos reacciones diferentes por su doble actividad enzimática: cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona en 17 α -hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona (17OHP), que son sustratos biológicos para la actividad de la 17-20 liasa, que posteriormente escinde el enlace

C17-C20 de la 17-hidroxipregnenolona y en menor grado 17OHP, formando esteroides de 19 carbonos, esta reacción es amplificada en presencia del cofactor citocromo b5 (CYB5A) y concluye con la síntesis de cortisol, dehidroepiandrosterona y androstenediona (6) (figura 1).

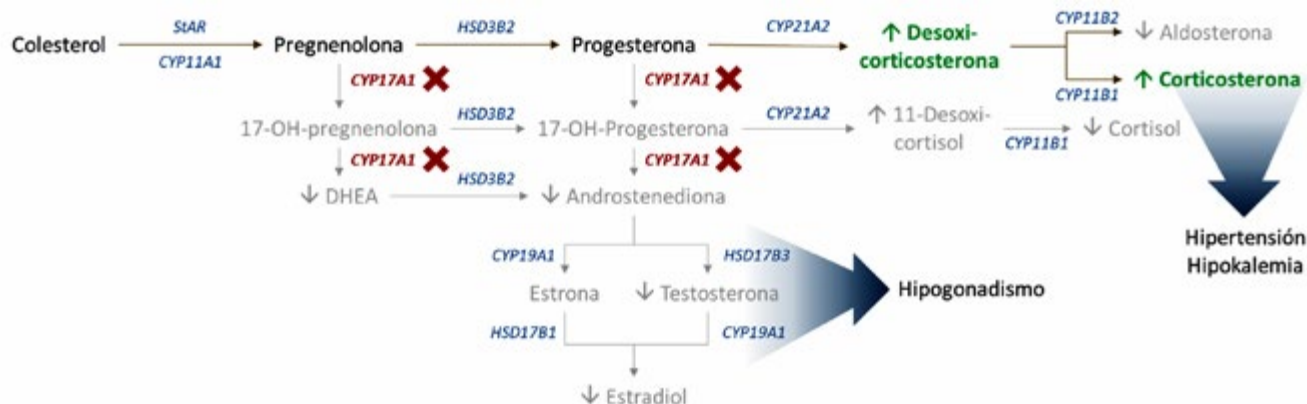


Figura 1. Cascada enzimática de la glándula adrenal

Nota aclaratoria: en rojo se señala la actividad de la 17 α hidroxilasa y 17-20 liasa; debido a la deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa no se produce síntesis de andrógenos y se genera una sobreproducción 11-desoxicortisterona (DOCA) y corticosterona, lo que resulta en hipogonadismo, hipertensión e hipokalemia.

Fuente: elaboración propia.

Las manifestaciones clínicas comprenden amenorrea primaria e infantilismo sexual, con fenotipo genital normal. También se describen defectos enzimáticos parciales que se pueden manifestar con genitales atípicos, testículos no descendidos o útero primitivo (5, 6).

Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen CYP17A1, localizado en el cromosoma 10q24.3, el cual contiene ocho exones (7). Estas mutaciones pueden generar defectos en el anclaje enzimático y plegamiento proteico, lo que compromete la síntesis de andrógenos adrenales y desvían la cascada enzimática a la producción de precursores de mineralocorticoides (6, 8) (figura 1). Las mutaciones en los residuos más comunes incluyen R96W o Q, R239Q o X, Y329D o X o ins/del, H373D o N o L, P406R, la duplicación CATC en I479, delección de F53, delección de D487-F489 y duplicación de D487-S 488, estas mutaciones se han reportado en diferentes poblaciones (6).

Hacer el diagnóstico de HAC por un defecto de la CYP17A1 puede ser un reto diagnóstico clínico y bioquímico. Se describe el caso de un paciente con una hiperplasia adrenal congénita por una mutación de sentido erróneo en el gen CYP17A, no reportada en la literatura. El análisis bioinformático de la proteína sugiere que esta variante molecular afecta tanto la actividad de la 17-20 liasa como la de 17 α -hidroxilasa, con pérdida del anclaje del grupo hemo y de la fosforilación.

El objetivo de este reporte es evidenciar el abordaje clínico para sospecharla a partir de los datos aportados y los hallazgos clínicos en la paciente. Adicionalmente, exponer la selección y la interpretación de las pruebas bioquímicas y, finalmente, enunciar una mutación asociada a la enfermedad no descrita previamente.

Presentación del caso

Una mujer de 22 años, residente en zona rural, consultó por primera vez al servicio de Endocrinología en nuestra institución por historia de amenorrea primaria. Desde los 14 años fue diagnosticada con hipertensión arterial, la cual debutó con una crisis hipertensiva e hipokalemia leve. Durante su infancia nunca fue hospitalizada, tuvo crecimiento acorde para la talla medio parental, pero sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios. El tratamiento de su hipertensión fue por mucho tiempo con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, con buen control y su estado nutricional siempre fue adecuado para la edad, el sexo y el momento fisiológico, aunque la paciente comentaba que su hermana tenía características clínicas similares, sin embargo, sus padres eran completamente asintomáticos.

Al examen físico se encontró un peso de 45 kg, talla de 165 cm, índice de masa corporal de 16,7 kg/m², una envergadura de 177 cm y un tren inferior de 88 cm. Con mamas infantiles, desarrollo sexual Tanner I, con fenotipo femenino, sin galactorrea ni signos de virilización y sin aparentes alteraciones cognitivas.

Mediante resonancia magnética de pelvis se documentó la presencia del útero sin alteración anatómica, cariotipo 46, XX (20 metafases) y carpograma con edad ósea de 10 años y 6 meses a la edad cronológica de 17 años y 2 meses. La paciente tenía un perfil bioquímico hormonal compatible con un hipogonadismo hipergonadotrófico, acompañado de niveles bajos de andrógenos adrenales y cortisol (tabla 1).

El perfil clínico y bioquímico era compatible con una HAC por defecto en el gen CYP17A1 y el análisis genético se realizó en una muestra de DNA genómico extraído de sangre periférica, en el cual posteriormente se amplificó por PCR el gen CYP17A1 utilizando *primers* específicos y se realizó el secuenciamiento directo o Sanger bidireccional, mediante un analizador genético automatizado. Se identificó una mutación de cambio de sentido erróneo, homocigota, en el exón 8, c.1250T>C; p.Phe417Ser. Esta fue clasificada como una variante de significado incierto y esta mutación no se encuentra reportada en las diferentes bases de datos consultadas.

Posteriormente, se realizó un análisis bioinformático de la variante p.Phe417Ser con los softwares predictivos PolyPhen-2 y PROVEAN, los cuales muestran que esta variante podría ser una mutación probablemente patogénica que compromete ambas actividades enzimáticas (17 α -hidroxilasa y 17,20 liasa), con pérdida de la unión del grupo hemo en el centro catalítico y de la fosforilación. Este hallazgo se reporta por primera vez en la literatura y puede estar relacionado con el cuadro clínico descrito (figura 1).

El reporte de este caso fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe, se obtuvo consentimiento informado de la paciente y se consideró un estudio de riesgo mínimo. Todos los autores tuvieron acceso a los datos, revisaron y aprobaron el manuscrito final.

Discusión

La HAC es un trastorno autosómico recesivo que rara vez puede deberse a deficiencia de 17 α -hidroxilasa o deficiencia de 17,20 liasa. La mutación del gen CYP17A1 debe considerarse al evaluar individuos jóvenes con hipogonadismo, hipertensión con o sin hipokalemia, dado que causa deficiencia de glucocorticoides y andrógenos, pero exceso de mineralocorticoides (9).

Más de 100 mutaciones en el gen CYP17A1 se han descrito, las cuales incluyen mutaciones de cambio de sentido, delecciones, inserciones y variantes en los sitios de splicing (10-15). Reportamos por primera vez en el mundo la mutación de cambio de sentido erróneo, c.1250T>C; p.Phe417Ser, en el gen CYP17A1, relacionada con la HAC.

Los análisis genéticos en CYP17A1 son fundamentales para el diagnóstico molecular de la HAC, porque permiten la identificación de variantes recurrentes y nuevas, no descritas en la población mundial, como la variante c.1250T>C; p.Phe417Ser. El aporte de encontrar y publicar esta nueva mutación como la responsable del síndrome clínico radica en la descripción de nuevas causas congénitas de hiperplasia adrenal, las cuales deben ser tenidas en cuenta *a posteriori* en pacientes con cuadros clínicos similares o identificación genómica de la misma como causa patogénica, además de

Tabla 1. Registro de resultados paraclínicos

Paraclínico	Resultado	Referencia
Estradiol	< 10 pg/mL	Fase folicular: 20–150 pg/mL Fase folicular tardía: 40–350 pg/mL Pico ovulatorio: 150–750 pg/mL Fase lútea: 30–450 pg/mL Posmenopausia: < 21 pg/mL)
Hormona folículo estimulante	24,4 mUI/L	Fase folicular: 1,4–9,9 mUI/mL Pico ovulatorio: 0,2–17,2 mUI/mL Fase lútea: 1,9–9,2 mUI/mL Posmenopausia: 19,3–100,6 mUI/mL
Hormona luteinizante	46 mUI/mL	Fase folicular: 1,7–15 mUI/mL Pico ovulatorio: 21,9–56,6 mUI/mL Fase lútea: 0,6–16,3 mUI/mL Posmenopausia: 14,2–52,3 mUI/mL
Hormona estimulante de la tiroides	1,72 UI/mL	0,5–4,94 UI/mL
Testosterona total	2,32 ng/dL	8–60 ng/dL
17-hidroxiprogesterona	1,23 ng/mL	Fase folicular: 0,11–1,08 ng/mL Fase lútea: 0,95–5,0 ng/mL
DHEA's	1 ug/dL	148–407ug/dL
DHEA	14 ug/dL	16,5–135 ug/dL
Aldosterona	1,04 ng/dL	1,0–16 ng/dL
Cortisol	0,2 ug/dL	5–23 ug/dL
Prolactina	4,66 ng/mL	3,24–29,12 ng/mL
Potasio	3,1 mmol/L	3,5–4,5 mmol/L

Nota aclaratoria: DHEA: dehidroepiandrosterona, DHEA's: sulfato de dehidroepiandrosterona.

Fuente: historia clínica de la paciente.

poder establecer si las mutaciones identificadas podrían ser originadas por un efecto fundador, como se ha podido determinar en poblaciones asiáticas y en Brasil (10, 13).

Escamilla-Márquez *et al.* informaron un caso de HAC debido a deficiencia de 17 α -hidroxilasa

en dos hermanas que consultaron por infantilismo sexual y amenorrea primaria en México, en contraste con nuestros hallazgos, el probando fue homocigoto para una transversión de citosina a timina en el exón 4 (CGA $\rightarrow$ TGA), lo que provocó un codón de parada prematuro en la posición

239 (R239X). El análisis de los miembros de la familia mostró la presencia de esta mutación heterocigótica en la madre, el padre y un hermano sano (16).

En Brasil, un estudio que involucró 24 sujetos de 19 familias con deficiencia de 17 α -hidroxilasa informó que las mutaciones W406R y R362C en el gen de la CYP17A1 representan el 82% de los alelos mutantes, un resultado inusual para una enfermedad autosómica recesiva en un país con una mezcla racial extensa; este hecho sugiere un posible efecto fundador y un alto coeficiente de endogamia. A diferencia de nuestros hallazgos, no se describieron variantes p.Phe417Ser en esta población (10).

Particularmente, en la misma posición 1250 del gen CYP17A1 que informamos, varios autores han reportado una mutación de cambio de sentido erróneo c.1250T>G; p.Phe417Cys, la cual causa deficiencia de la actividad enzimática de la 17-20-liasa (17, 18). Esta mutación se localiza en el dominio C-terminal de la proteína que podría alterar significativamente la función de este dominio y la regulación de la actividad de la 17-20-liasa, además del plegamiento de la proteína y de la incorporación del grupo hemo (17-19).

Dado que la mutación c.1250T>G; p.Phe417Cy en el gen CYP17A1 ocurre en la misma posición en la que reportamos la nueva mutación, se podría sugerir que estos mismos defectos en la enzima podrían estar relacionados con la variante reportada en este estudio y al ser una nueva mutación reportada, no existe una caracterización específica de la HAC relacionada con esta mutación; en ese sentido, no hay diferencias en el tratamiento instaurado, sin embargo, la importancia radica en el conocimiento futuro de otros casos de HAC relacionados con la misma mutación para identificar rasgos clínicos diferenciales.

Conclusiones

La HAC es la causa más frecuente de desarrollo sexual diferente. La caracterización genética de las variantes en el gen CYP17A1 contribuye a un mejor entendimiento de la correlación genotipo-

fenotipo en esta entidad y la identificación de nuevas mutaciones ofrece herramientas para el asesoramiento genético a pacientes y sus familias, permite desde lo molecular justificar las manifestaciones clínicas y hace posible establecer una medicina personalizada y, con ello, mejorar la evolución y el pronóstico.

Se sugiere que la variante c.1250T>C; p.Phe417Ser identificada en el gen CYP17A, reportada por primera vez en la literatura, podría estar relacionada con el cuadro clínico y la deficiencia enzimática que constituyen uno de los tipos de HAC. Se requiere realizar el análisis genético en mayor número de pacientes colombianos con esta condición, con el objetivo de determinar la frecuencia de esta variante y con ello establecer las características diferenciales de este tipo en particular.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración de este manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- [1] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194-210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31431-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9)
- [2] Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):275-96. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.002>
- [3] Miller WL. Rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(3):R125-41. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0279>
- [4] Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-Hydroxylation Deficiency in Man.

- 1966;45(12):1946-54. <https://doi.org/10.1172/JCI105499>
- [5] Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: An illustrative review. *J Hum Hypertens.* 2018;32(2):150-7. <https://doi.org/10.1038/s41371-017-0002-5>
- [6] Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:71-8. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.002>
- [7] Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and Sequence of the Human Gene for P450c17 (Steroid 17 α -Hydroxylase/17,20 Lyase): Similarity with the Gene for P450c21. *DNA.* 1987;6(5):439-48. <https://doi.org/10.1089/dna.1987.6.439>
- [8] Durán-Pérez EG, De Lourdes M, Segovia-Palomo A, Sánchez-Pedraza V, Kofman-Alfaro S, Arellano-Montaña S, *et al.* Desórdenes de la diferenciación sexual por mutaciones en CYP17. *Rev Endocrinol Nutr.* 2009;17(4):153-60.
- [9] Adlyne RA, Karthik B, Packiamary J, Vettriselvi V, Teena K, Shriram M. Clinical, biochemical and genetic characteristics of children with congenital adrenal hyperplasia due to 17 α -hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(8):1051-6. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0050>
- [10] Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ. Two Prevalent CYP17 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 24 Brazilian Patients with 17-Hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):49-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031021>
- [11] Han B, Cheng T, Zhu H, Yu J, Zhu WJ, Song HD, *et al.* Genetic Analysis of 25 Patients with 5 α -Reductase Deficiency in Chinese Population. *Biomed Res Int.* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1789514>
- [12] Sparkes RS, Klisak I, Miller WL. Regional Mapping of Genes Encoding Human Steroidogenic Enzymes: P450scc to 15q23-q24, Adrenodoxin to 11q22; Adrenodoxin Reductase to 17q24-q25; and P450c17 to 10q24-q25. *DNA Cell Biol.* 1991;10(5):359-65. <https://doi.org/10.1089/dna.1991.10.359>
- [13] Kim YM, Kang M, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Ohn JH, *et al.* A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17,20-lyase Deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. *Metabolism.* 2014;63(1):42-9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.015>
- [14] Zhou Y, Xue X, Shi P, Lu Q, Lv S. Multidisciplinary team management of 46, XY 17 α -hydroxylase deficiency: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2021;49(3). <https://doi.org/10.1177/0300060521993965>
- [15] Chen H, Yuan K, Zhang B, Jia Z, Chen C, Zhu Y, *et al.* A Novel Compound Heterozygous CYP17A1 Variant Causes 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase deficiency. *Front Genet.* 2019;10:1-9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00996>
- [16] Escamilla-Márquez MA, Garduño-García JD, Ordóñez-Sánchez ML, Reza-Albarrán A, Tusie-Luna MT, Gómez Pérez FJ, *et al.* Primary amenorrhea in two sisters: Description of a Mexican family with 17 α hydroxylase-17 lyase deficiency caused by arginine stop mutation. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(9):733-5. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.652718>
- [17] Biason-Lauber A, Leiberman E, Zachmann M. A single amino acid substitution in the putative redox partner-binding site of P450c17 as cause of isolated 17,20-lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3807-12. <https://doi.org/10.1210/jc.82.11.3807>
- [18] Biason-Lauber A, Kempken B, Werder E, Forest MG, Einaudi S, Ranke MB, *et al.* Study Enzymatic Activity Regulation: Role

- of Phosphorylation. 2000;85(3):1226-31. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6475>
- [19] Gupta MK, Geller DH, Auchus RJ. Pitfalls in characterizing P450c17 mutations associated with isolated 17,20-lyase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4416-23. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7812>

[illegible][illegible]

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

Talla baja y déficit neurocognitivo leve asociado a la resistencia a hormonas tiroideas por mutación de subunidad β del receptor de hormona tiroidea

Polo Narvaez-Manjarrez ¹, Hernán Yupanqui-Lozno ¹, Lia Marcela Rivera Hernández ²,
Luz Amaya Veronesi Zuluaga ^{2, 3}, Carlos Eduardo Jimenez-Canizales  ^{2, 3}

¹Dexa Diab IPS, Bogotá, Colombia

²Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

³Semillero de Neuroendocrinología-Grupo de Investigación MEDINE-FUCS,
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Narvaez-Manjarrez P, Yupanqui-Lozno H, Rivera-Hernández LM, Veronesi-Zuluaga LA, Jimenez-Canizales CE. Talla baja y déficit neurocognitivo leve asociado a la resistencia a hormonas tiroideas por mutación de subunidad β del receptor de hormona tiroidea, a propósito de un caso. Rev Col Endocrinol. 2022;9(2):e686.
<https://doi.org/10.53853/encr.9.2.686>

Recibido: 11/Octubre/2021

Aceptado: 14/Febrero/2022

Publicado: 2/Marzo/2022

Resumen

Introducción: la resistencia a hormonas tiroideas (RHTs) es una causa rara de hipotiroidismo con una expresión clínica variable que se caracteriza por una baja sensibilidad en los tejidos diana a la hormona tiroidea, con un perfil bioquímico que evidencia elevación de las hormonas tiroideas y tirotropina alta o inapropiadamente normal.

Objetivo: describir el caso de una paciente de 13 años con RHTs que venía en seguimiento por talla baja y desarrollo neurocognitivo alterado.

Presentación del caso: presentamos el caso de una paciente de 13 años con talla baja y déficit en el desarrollo neurocognitivo con perfil tiroideo con hormonas tiroideas elevadas y tirotropina inapropiadamente normal, por lo cual se sospechó de casusa central. Se descartaron causas estructurales, por lo cual se pensó en resistencia a hormonas tiroideas y se solicitaron estudios genéticos que confirmaron mutación de la subunidad β del receptor de hormona tiroidea. Ante el compromiso neurocognitivo se inició manejo con triyodotironina.

Discusión y conclusión: la presentación clínica de los pacientes con mutaciones THR β es variable y existen varias mutaciones asociadas. Debe sospecharse en pacientes con talla baja, déficit neurocognitivo y perfil tiroideo alterado.

Palabras clave: síndrome de resistencia a hormonas tiroideas, receptores beta de hormona tiroidea, hormonas tiroideas, Colombia.

Destacados

- La resistencia a hormonas tiroideas es una causa rara de hipotiroidismo (1:40.000 nacidos vivos).
- En pacientes con talla baja y déficit neurocognitivo siempre se debe estudiar la función tiroidea.
- El perfil bioquímico clásico es hormonas tiroideas altas con TSH normal.
- Pueden estar clínicamente eutiroides o hipotiroides a diferencia del hipertiroidismo asociado a los tumores hipofisarios productores de TSH.
- Es un diagnóstico de exclusión.

 **Correspondencia:** Carlos Eduardo Jimenez-Canizales, calle 10 #18-75, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.
Correo-e: cejimenez3@fucsalud.edu.co

Short stature and mild neurocognitive deficit associated thyroid hormone resistance syndrome due to mutation of the β subunit of the thyroid hormone receptor

Abstract

Introduction: Thyroid hormone resistance (THR) is a rare cause of hypothyroidism with a variable clinical expression, characterized by a low sensitivity of the target tissues to thyroid hormone, with a biochemical profile that shows elevated thyroid hormones and high thyrotropin levels or inappropriately normal.

Purpose: To describe the case of a 13-year-old patient with RHTs who was follow up for short stature and altered neurocognitive development.

Case presentation: We present the case of a 13-year-old patient with short stature and altered neurocognitive development with a thyroid profile with elevated thyroid hormones and an inappropriately normal thyrotropin, for which a central cause was suspected, structural causes were ruled out, and therefore resistance to thyroid hormones and Genetic studies were requested that confirmed the mutation of the β subunit of the thyroid hormone receptor. Given the neurocognitive compromise, management with triiodothyronine was started.

Discussion and conclusion: The clinical presentation of patients with THR β mutations is variable and there are several associated mutations. It should be suspected in patients with short stature, neurocognitive deficit and altered thyroid profile.

Keywords: Thyroid Hormone Resistance Syndrome, Thyroid hormone receptor beta, Mutation, Thyroid hormone, Colombia.

Highlights

- Resistance to thyroid hormones is a rare cause of hypothyroidism (1:40,000 live births).
- In patients with short stature and neurocognitive deficit, thyroid function should always be studied.
- Classic biochemical profile is high thyroid hormones with normal TSH.
- May be clinically euthyroid or hypothyroid, unlike hyperthyroidism associated with TSH-producing pituitary tumors.
- It is a diagnosis of exclusion.

Introducción

La resistencia a hormonas tiroideas (RHTs) es una causa rara de hipotiroidismo con una expresión clínica variable, la cual se caracteriza por una baja sensibilidad en los tejidos diana a la hormona tiroidea, con un perfil bioquímico que evidencia elevación de las hormonas tiroideas y tirotrópina alta o inapropiadamente normal, que en ocasiones puede confundirse bioquímicamente con hipertiroidismo y recibir manejo antitiroideo con consecuencias clínica deletéreas (1, 2).

Su herencia es autosómica dominante, aunque alrededor del 28% de los casos se reportan como mutaciones de novo (3, 4). Su prevalencia es de aproximadamente 1:40.000 nacidos vivos y su principal causa es la mutación del receptor beta de hormona tiroidea (rTH β) (2). En Colombia existen solo reportes de caso y no hay datos objetivos de su prevalencia.

A continuación, presentamos el caso de una niña de 12 años quien consulta por retraso en el

neurodesarrollo y alteración de las pruebas de función tiroidea (1, 5).

Presentación del caso

Presentamos el caso de una paciente femenina de 13 años y 2 meses, nacimiento a término con adecuado peso y talla al nacer, sin antecedentes patológicos personales de importancia, familiar en primer grado (hermano) con diagnóstico de hipotiroidismo congénito primario de etiología no autoinmune y talla baja familiar. Ingresa al servicio de Endocrinología Pediátrica remitida para estudio de talla baja, ubicada en -3,49 DS en relación con población de referencia, con caída del cabello durante los últimos seis meses y disfunción tiroidea, inicialmente con TSH superior al límite de referencia, con hormonas tiroideas elevadas, con lo cual se hace diagnóstico presuntivo de hipertiroidismo de origen central (TSHoma).

En el seguimiento se detecta T4 elevada o normal con TSH no suprimida de forma persistente (tabla 1), con anticuerpos antitiroideos negativos, ecografía de tiroides con pequeñas lesiones quísticas (< 2mm) y folículos sin otros hallazgos significativos, por lo cual se sospecha de una resistencia del receptor de la hormona tiroidea. Se realizan estudios de extensión con función hipofisaria conservada; niveles de gonadotropinas normales para su estadio Tanner; edad ósea retrasada con relación a su edad cronológica, pero sin compromiso metabólico; niveles de PRL

levemente altos; resonancia magnética de silla turca con lesión quística (Q. Bolsa de Rathke que no ha aumentado de diámetro, sin efecto anatómico o funcional aparente; talla baja (entre -2 y -3 DS), por debajo de su talla media familiar y dificultad en el aprendizaje, con un coeficiente intelectual total de 72, concordante con una capacidad intelectual limítrofe. Se realiza un estudio molecular bajo el método Next-Generation Sequencing (NGS), por el proveedor Blueprintgenetics, con un panel genético de 22 genes que incluye la evaluación de variantes no codificantes(6):

Tabla 1. Evolución histórica del perfil tiroideo de la paciente 2019-2021

	Valor de referencia	01/2019	02/2019	05/2019	03/2020	02/2021
TSH (mU/mL)	0,60-4,84	4,88	3,75	4,37	4,75	2,96
FT4 (ng / dL)	0,97-1,67	ND	2,46	2,50	2,25	2,07
FT3 (pg / ml)	2,53-5,22	ND	7,40	8,05	6,86	6,79

T3L: triyodotironina libre, T4L: tiroxina libre, ND: no disponible, TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

El panel de secuenciación de hipotiroidismo congénito y resistencia a la hormona tiroidea (TSHR β) encontró tres variantes en estado de heterocigosis:

- TSHB c749 > C, p(Ile250Thr) cumple con criterios para las reglas de patogenicidad PM1, PM2, PP2 y PP3; no cumple criterios para ninguna regla de benignidad (variante posiblemente patogénica).
- TGc.1802C > T, p(Thr601Met): probablemente benigna.
- TGc.3999C > G, p(Ile1333Met): probablemente benigna, no se considera relacionada al fenotipo.

Con lo cual se realiza diagnóstico de resistencia generalizada a la hormona tiroidea, sin evidencia actual de estado hipermetabólico. Se indica estudio de secuenciación a la siguiente

generación y dado el compromiso cognitivo y en el crecimiento, se inicia manejo con liotironina a dosis titulables. En seguimiento por genética, se consideró mutación de novo y se descartó componente heredofamiliar.

A la fecha de presentación del caso la paciente presenta una evolución clínica adecuada con tolerancia a la terapia instaurada y en seguimiento neurocognitivo con mejoría muy limítrofe del mismo.

Discusión

El diagnóstico de RHTs requiere un alto grado de sospecha. Su prevalencia es de aproximadamente 1:40.000 nacidos vivos sin relación por el sexo. En Colombia solo existen estadísticas en relación con hipotiroidismo congénito (HCG) con 1:2500

nacidos vivos, por lo cual se proyecta según el promedio de nacimiento de 372 nuevos casos anuales, dentro de los cuales suelen estar inmersos los asociados a RHTs. Los datos para esta última no existen y solo hay reportes de casos aislados en el país, con presentaciones clínicas asociadas a hipotiroidismo clínico y no a talla baja ni alteración neurocognitiva como en este caso actual, además con variantes genéticas distintas a las presentadas en este caso (1, 5, 7).

El RHTs suele confundirse con HCG, es de herencia autosómica dominante y se caracteriza por una baja sensibilidad en los tejidos diana a la hormona tiroidea, con un perfil bioquímico que evidencia la elevación de las hormonas tiroideas y tirotropina alta o inapropiadamente normal. Con casos de resistencia periférica a hormonas tiroideas y resistencia hipofisiaria, esta última más infrecuente, por lo cual, para entender la expresión clínica del síndrome es importante conocer de manera general los mecanismos de acción y los fenómenos genómicos implicados con la HT y el receptor de hormona tiroidea. Además, la expresión de receptores de hormona tiroidea es distinta en los diferentes tejidos,

lo cual se ve reflejado en hallazgos clínicos variables según el órgano afectado y el número de receptores mutados, ya sea con predominio de miocardiopatía o de sistema nervioso central (2, 8, 9).

Las acciones genómicas de la hormona tiroidea son ejercidas por su unión a receptores nucleares y la interacción con el ADN para regular la transcripción de genes diana (10). La mayoría de los casos de RHTs (tabla 2) son causados por mutaciones en el gen *THRβ*, ubicado en el cromosoma 3, y estas mutaciones generalmente se agrupan en tres puntos críticos ubicados en los exones 8, 9 y 10 (8). La proteína beta del receptor de la hormona tiroidea mutante tiene afinidad reducida para T3 o interacción anormal con cofactores involucrados en la acción de la hormona tiroidea, haciendo que los tejidos diana sean refractarios a las hormonas tiroideas (2, 8, 11). En el 15% de los casos de RHTs, no se identifica una mutación genética, en este caso se presentó una mutación de novo de la subunidad β del receptor de hormona tiroidea, lo que es infrecuente y representa el 28% de los casos de RHTs (2, 5, 12).

Tabla 2. Presentación clínica de casos de RHTs reportados en Colombia

	Hipotiroidismo congénito	Edad al momento del diagnóstico	Antecedentes familiares de RHT	Síntomas	Perfil tiroideo	Variante genética identificada
Familia 2(1)	No	8 meses	Madre y tío	ND	T3L↑ T4L↑ TSH Normal	p.Val264Leu
Familia 8(1)	No	15 meses	No	Craneosinostosis, retraso del desarrollo psicomotriz, hipoacusia, disminución de la agudeza visual, diaforesis	T3L↑ T4L↑ TSH Normal	1609delC

Caso reportado*	No	13 años	ND	Pérdida del cabello, talla baja, compromiso neurocognitivo	T3L ↑ T4L ↑ TSH Normal	TSHB c749 >C, p(ILE250Thr)
Adulto joven(4)	No	22 años	No	Episodios de palpitaciones, amigdalitis a repetición, adinamia, mialgias generalizadas, ansiedad, cefalea global, bocio	T3L ↑ T4L ↑ TSH Normal o alto	ND

RHT: resistencia a la hormona tiroidea, T3L: triyodotironina libre, T4L: tiroxina libre, ND: no disponible, TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

La presentación clínica de los pacientes con mutaciones THRβ es variable (13), los síntomas tienden a disminuir con la edad y finalmente los pacientes se vuelven clínicamente eutiroideos (13).

El patrón clásico de pruebas de función tiroidea que presentan estos pacientes es: hormonas tiroideas elevadas con TSH no suprimida en suero (7). La respuesta de TSH a la hormona liberadora de tirotropina es normal o exagerada y la captación de yodo radiactivo tiroideo puede estar elevada (7).

La RHTs puede ser difícil de diferenciar de los tumores hipofisarios productores de TSH, los cuales presentan concentraciones séricas elevadas de T4L, T3 total y TSH alta o inapropiadamente normal (2). A diferencia de los pacientes con RHTs que pueden ser clínicamente eutiroideos, los pacientes con TSHomas suelen presentar síntomas de hipertiroidismo leve a grave y síntomas de compresión que resultan del crecimiento tumoral.

En el caso de la paciente, a pesar de tener en la resonancia de silla turca un microadenoma, nunca ha presentado síntomas de hipertiroidismo, compresivos tumorales y los niveles de TSH han estado en rango de normalidad para la referencia, lo cual favoreció la sospecha diagnóstica de RHTs. Sumado a lo anterior, los pacientes usualmente

suelen ser tratados como hipertiroidismo con antitiroideos con respuestas clínicas paradójicas al manejo, lo cual suma más datos a la sospecha clínica de RHTs (figura 1) (2).

La mayoría de los pacientes superan adecuadamente la resistencia mediante el aumento de la secreción de hormona tiroidea, por lo tanto, no siempre requieren tratamiento (12, 13). El manejo de pacientes que presentan TSH normal es más desafiante y puede ser necesaria la administración de dosis suprafisiológicas de hormona tiroidea, con requerimiento de vigilancia médica estrecha. En caso de que predominen los síntomas de hipertiroidismo, estos deben ser tratados con betabloqueantes o ansiolíticos (12, 13).

La resistencia periférica a las hormonas tiroideas es una condición muy rara y, a menudo, puede diagnosticarse erróneamente debido al amplio espectro de posibles entidades de diagnóstico diferencial similares, las cuales incluyen inicialmente el TSHoma, entre otras entidades como aumento sérico de proteínas de unión, hipertiroxinemia disalbuminémica familiar, anticuerpos endógenos contra HT y TSH, síndrome del enfermo eutiroideo o interacción medicamentosa (amiodarona, medios yodados, entre otros) (2, 8, 14).

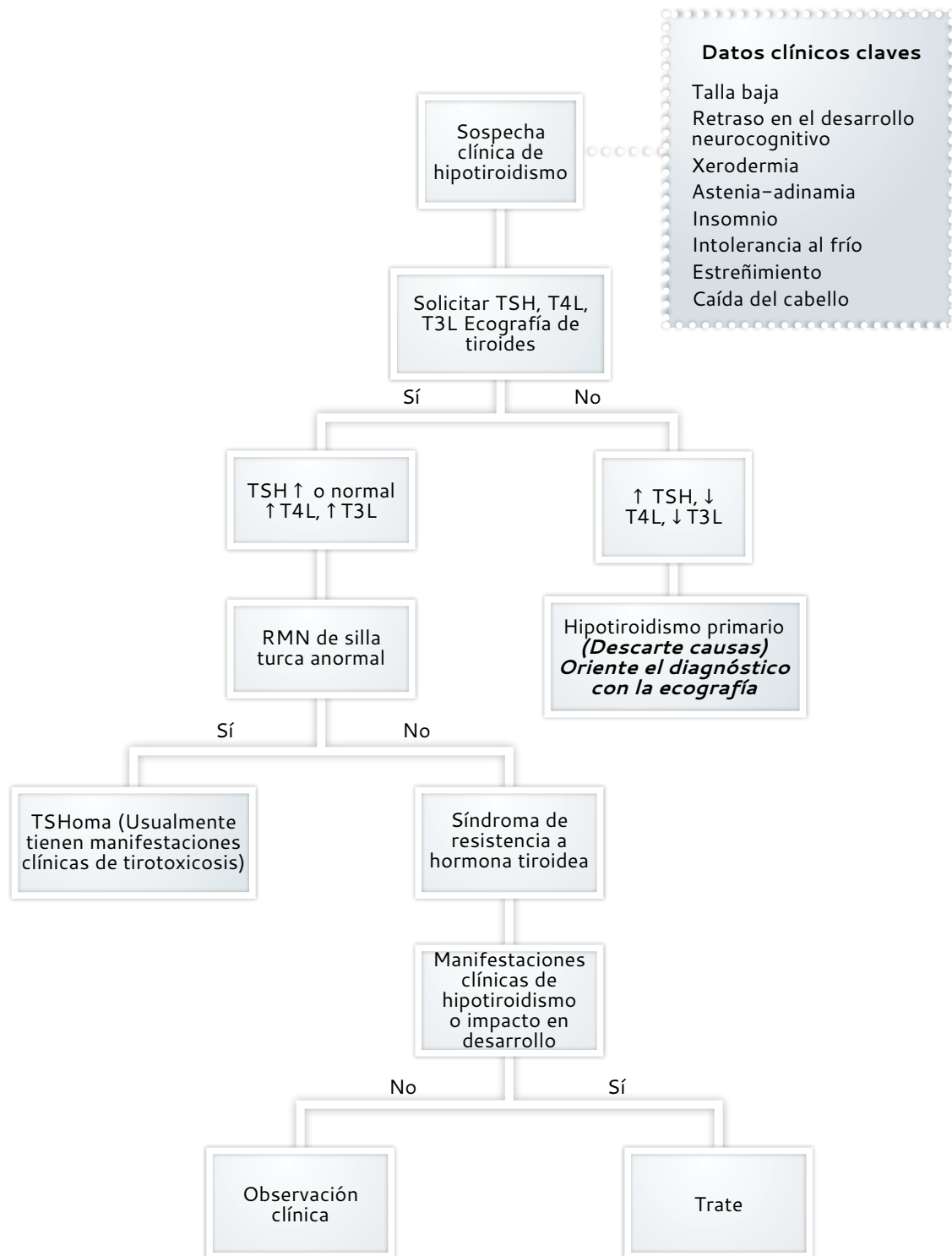


Figura 1. Propuesta de algoritmo diagnóstico de síndrome de resistencia periférica a hormonas tiroideas
T3L: triyodotironina libre, T4L: tiroxina libre, TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

Por lo general, se requieren procedimientos de diagnóstico molecular para confirmar la causa subyacente exacta de RTHs (2, 8). El algoritmo de diagnóstico definitivo debe incluir no solo los parámetros bioquímicos sino también la sintomatología del paciente, especialmente en los casos en los que hay una falta de concordancia entre los anteriores (2, 8).

Conclusiones

En conclusión, al tratar a estos pacientes es importante concentrarse en los síntomas y en el cuadro clínico del mismo, en lugar de tratar de normalizar los niveles de hormona tiroidea y, ante cifras discordantes de las pruebas de función tiroidea, es necesario descartar un posible síndrome de resistencia, una entidad rara que trataremos en el caso de existir clínica, siendo cautelosos con el tipo de tratamiento y teniendo en cuenta sus posibles consecuencias (13).

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] Durán P, Mejía L, Lozano M, Salguero F, Laverde G, Lattig M. Resistencia a la Hormona Tiroidea en dos familias colombianas. Identificación y caracterización de mutaciones en el receptor beta de la Hormona Tiroidea. *Medicina*. 2013;35(1):7-16. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/45>
- [2] Pappa T, Refetoff S. Human genetics of thyroid hormone receptor beta: resistance to thyroid hormone beta (RTHβ). *Thyroid Horm Nucl Recept*. 2018;225-40. DOI:

https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7902-8_18

- [3] Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(4):185-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.02.001>
- [4] Gutiérrez-Restrepo J, Montoya-Escobar JF. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: reporte de un caso. *Med Lab*. 2013;19(3-4):161-71. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/221>
- [5] Cabia AP, Alarcón ML, Arillo AM, Martínez SS, de Medio EP, Alramadan M. Resistencia a hormonas tiroideas: sospecha de una nueva mutación en el gen rTHβ. *Rev Lab Clín*. 2016;9(4):173-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.06.001>
- [6] Blueprintgenetics [Internet]. Hypothyroidism and Resistance to Thyroid Hormone Panel 2021. Disponible en: <https://blueprintgenetics.com/tests/panels/endocrinology/hypothyroidism-and-resistance-to-thyroid-hormone-panel/>
- [7] Restrepo JG, Escobar JFM. Syndrome of resistance to thyroid hormone: a case report. *Med Lab*. 2020;19(03-04):161-71. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/download/221/203/>
- [8] Dieu X, Sueur G, Moal V, Boux de Casson F, Bouzamondo N, *et al.* Apparent resistance to thyroid hormones: From biological interference to genetics. *An Endocrinol*. 2019;80(5-6):280-5. doi: 10.1016/j.ando.2019.06.005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.06.005>
- [9] Persani L, Campi I. Syndromes of Resistance to Thyroid Hormone Action. *Exp Suppl*. 2019;111:55-84. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-25905-1_5
- [10] Savovska M, Stojanoski S, Manevska N. A Rare Case of Partial Peripheral Thyroid Hormone Resistance Due to a Point Mutation in the Membrane Integrin

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

- A(V)B(3) and Concomitant Hashimoto's Thyroiditis. *Maced J Med Sci.* 2019 jun. 29;7(12):1991-7. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.582>
- [11] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 dic. 15;458:82-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.029>
- [12] Rivas AM, Lado-Abeal J. Thyroid hormone resistance and its management. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2016 abr.;29(2):209-11. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2016.11929421>
- [13] Ahmed M, Hassan K, Ahmed H. Case of Resistance to Thyroid Hormones With a Relatively Rare Mutation in Thyroid Hormones Receptor. *Cureus.* 2021;13(5):e14911. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14911>
- [14] Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, Naik D, Singh SK. Thyroid hormone resistance. *Postgrad Med J.* 2008 sept.;84(995):473-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.069740>

Historia de la Endocrinología

Epónimos y terminología moderna en la historia del hipertiroidismo

Alfredo Jácome Roca ¹

¹Academia Nacional de Medicina, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Jácome-Roca A. Epónimos y terminología moderna en la historia del hipertiroidismo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e749. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.749>

Recibido: 6/Junio/2022

Aceptado: 8/Junio/2022

Publicado: 9/Junio/2022

Resumen

Propósito. El objetivo de esta revisión es la de conocer en el contexto actual el uso de los numerosos epónimos del hipertiroidismo desde el siglo XIX y describir su historia.

Metodología. Al usar las palabras clave en varias bases de datos, encontramos información entre 2012–2022. Posteriormente, se narró la historia de hechos y personajes involucrados en las primeras observaciones sobre el bocio exoftálmico hipertiroides.

Contribuciones. La utilización de los epónimos del hipertiroidismo se ha reducido notoriamente y la tendencia actual es la de usar palabras descriptivas y un sistema de códigos que permita explicar, más claramente, la enfermedad que afecta a un paciente dado cuando se trata de enviar una cuenta de cobro.

Palabras clave: enfermedad de Flajani, enfermedad de Parry, enfermedad de Graves, enfermedad de Basedow, enfermedad de Graves-Basedow, oftalmopatía de Graves, hipertiroidismo.

Destacados

- En la antigüedad y en la edad media se describieron casos aislados de bocio exoftálmico, pero se ignoraba la fisiopatología.
- En el siglo XIX, Flajani (en Italia), Parry y Graves (en Reino Unido) y Basedow (en Alemania) describieron más claramente la entidad, por lo que cada uno por separado logró su epónimo. Llegaron a tenerse más de 20 epónimos, aparte de otro tanto, para identificar diferentes signos oftálmicos.
- En el siglo XX se redujeron los epónimos a una combinación de ellos: enfermedad de Flajani-Parry-Graves-Basedow o enfermedad de Graves-Basedow, según la región. Esto no pasa de ser una curiosidad histórica sin efectos prácticos.
- En el siglo XXI, la literatura médica en inglés (más del 90%) se limita a usar Graves como único epónimo.
- Otros términos como hipertiroidismo, tirotoxicosis, bocio exoftálmico o bocio difuso tóxico surgieron en el siglo XX y se han elaborado códigos numéricos con subdivisiones que suelen adoptarse para la elaboración de cuentas de cobro en los seguros médicos de diversa índole.

 **Correspondencia:** Alfredo Jácome Roca, Academia Nacional de Medicina, Cra. 7 #65–11, Bogotá, Colombia.
Correo-e: ajacomero@gmail.com

Modern eponyms and terminology in the history of hyperthyroidism

Abstract

Objectives. The objective of this review is to know in the current context the use of the numerous eponyms of hyperthyroidism of the nineteenth century, and to describe the corresponding history.

Methodology. Using the keywords in various databases, we found information between 2012–2022. Later we narrate the story of facts and characters involved in the first observations on the hyperthyroid exophthalmic goiter.

Contributions. The use of the eponyms of hyperthyroidism has been significantly reduced, and the current trend is to use descriptive words and a system of codes that allows to explain more clearly the disease that affects a given patient, when it comes to sending a collection account.

Keywords: Flajani`s disease, Parry`s disease, Graves`disease, Basedow`s disease, Graves–Basedow`s disease, Graves`ophthalmopathy, Hyperthyroidism.

Highlights

- In antiquity and the Middle Ages, isolated cases of exophthalmic goiter were described, but the pathophysiology was unknown.
- In the 19th century, Flajani (in Italy), Parry and Graves (in the United Kingdom) and Basedow (in Germany) described the entity more clearly, so that each one separately achieved his eponym. More than 20 eponyms were used to identify different ophthalmic signs.
- In the 20th century the eponyms were reduced to a combination of them: Flajani–Parry–Graves–Basedow disease or Graves–Basedow disease, depending on the region. This remains a historical curiosity with no practical effect.
- In the 21st century, the English–language medical literature (more than 90%) is limited to using Graves as the only eponym.
- Other terms such as hyperthyroidism, thyrotoxicosis, exophthalmic goiter or diffuse toxic goiter emerged in the 20th century and numerical codes with subdivisions have been developed and are often adopted for billing purposes in various types of medical insurance.

Introducción

Aunque se habían referido casos de bocio con exoftalmos en la antigüedad, no se relacionaron estos hallazgos entre sí y se consideraron aneurismas. En el siglo XIX, Flajani, Parry, Graves y Basedow (en ese orden) describieron mejor la enfermedad, creyéndola de origen cardíaco (1–3). Posteriormente, conocidos médicos estudiaron más casos, pero pensaron erróneamente que se trataban de una neurosis, una manifestación cardíaca o neurológica (por el temblor) y solo a finales de siglo se consideró una hiperfunción de la tiroides. Se llegaron a usar más de 20 epónimos, pero en el siglo XX se decantaron, quedando los cuatro más conocidos (4, 5).

Métodos y resultados

Usando las palabras clave se seleccionaron los artículos correspondientes, así como los conceptos y las referencias en textos de historia de la Endocrinología (1–3), buscando además conocer la tendencia actual. En la tabla 1 se ve el número de inclusiones de palabras clave en los tres buscadores, en el periodo 2012–2022, para Medline y Lilacs.

La búsqueda en tres bases de datos mostró que los términos más usados en hiperfunción tiroidea son hipertiroidismo en primer lugar y enfermedad de Graves en segundo. La mayor cantidad de citaciones ocurrió en Google Scholar, donde no distingue la calidad del artículo y en PubMed, que analiza

Tabla 1. Resultados de las palabras clave en tres bases de datos

Palabras clave	Medline	Lilacs	PubMed L Google Scholar
Hipertiroidismo	6224	1089	44100
Enfermedad de Graves	4630	440	25700
Enfermedad de Basedow	261	364	631
Enfermedad de Graves-Basedow	4	302	1320
Hipertiroidismo autoinmune	83	0	154
Enfermedad de Parry y tiroides*	36	0	57
Enfermedad de Flajani	0	16	14
Bocio exoftálmico	1	1	40
Bocio nodular tóxico	303	0	33
Enfermedad de Plummer	15	7	180
Enfermedad de Goetsch	2	0	0
Nódulo hipertiroidico autónomo	376	12	323

Nota. Hay 69 artículos que hablan del signo de Parry-Romberg. La enfermedad de Parry se refiere principalmente a la hemiatrofia facial y en cuanto al cirujano de la Mayo, se habla más del síndrome de Plummer-Vinson que del mismo bocio nodular autónomo, con o sin hipertiroidismo. El Síndrome de Marine-Lenhart se refiere a la presencia de hipertiroidismo difuso (Graves) con uno o más nódulos captantes.

Fuente: elaboración propia.

la relevancia y donde hay, particularmente, más publicaciones en inglés. Lilacs, base de datos para Latinoamérica, cita casi por igual los términos Graves, Basedow o Graves-Basedow, donde hipertiroidismo es una enfermedad común y la mayoría de los casos son de bocio difuso tóxico (BDT) con o sin oftalmopatía asociada. Aunque se mencionan casos anteriores, las principales descripciones se hicieron en el siglo XIX. En esa época, las hipótesis sobre causalidad del BDT fueron erradas (1, 4). Después de las primeras publicaciones decimonónicas, una revisión de Sattler encontró 274 comunicaciones sobre la enfermedad.

Las primeras descripciones

En la antigüedad se mencionaron casos de un eventual bocio exoftálmico, pues hay referencias desde el siglo I. Los romanos conocieron el exoftalmos. Las literaturas médicas india, china, egipcia, griega y bizantina eran especialmente ricas en información sobre bocios. La medicina ayurvédica, que se originó en 1400 a. C., llama a los bocios 'galaganda', con descripciones a detalle, pero estos hallazgos históricos casuales no se convirtieron en una enfermedad sino en una observación curiosa (5, 6).

Se habla de una asociación entre bocio y exoftalmos en un esclavo romano en 200 a. C., cuando el jurista Dometius Ulpianus escribió en un documento legal que debido a esto estaba incapacitado para trabajar. En el siglo VI, un documento legal y en el VII otro documento legal griego de Meletius, se refirieron a casos de ojos brotados en una persona nerviosa. El médico bizantino Aetius de Amida (502–572 d. C.) fue el primero en describir un paciente con bocio y exoftalmos, creyendo que se trataba de un aneurisma. Posteriormente, el médico árabe Avicenna (980–1037), en su obra maestra “Al-Quanoon”, dio detalles de una asociación de exoftalmos, bocio y síntomas atribuibles a hipertiroidismo (1, 3, 6). Otra mención de bocio exoftálmico se debe al médico persa Sayyid Ismail Al-Jurjani (oriundo de la ciudad de Gorgas), referencia que apareció hace ocho siglos en el Thesaurus del Shah de Khwarazm, considerado el más famoso diccionario médico de aquella época (6). Ambrosio Paré seguramente vio casos de bocio exoftálmico, pero los confundió con aneurismas (1). En 1772, el oculista St. Ives describió tres casos de exoftalmos, pero no hizo mención de bocio (2).

Se pensó que Morgagni, fundador de la anatomía patológica y quien describió los dos lóbulos y el istmo de la tiroides, también habría descrito casos de posible bocio exoftálmico, pero tal cosa no sucedió (1).

Siglo XIX

Los médicos italianos Giuseppe Flajani en 1802 y Antonio Giuseppe Testa en 1810, también hicieron descripciones de la enfermedad en los inicios del siglo XVIII (7, 8). Flajani estudió unos casos de bocio exoftálmico en 1802, aunque los publicó tardíamente (9). Estos enfermos tenían palpitaciones, aprehensión, temblor, nerviosismo y alteraciones sicóticas (8, 9). En algunos países europeos, se habla del síndrome de Flajani-Basedow.

Testa describió varios casos en 1810 (10) y su principal interés fue el estudio de la cardiología y la relación de la tiroides con la taquicardia y la angina de pecho.

El médico inglés Caleb Hillier Parry (1755–1822) vio un caso en 1786, pero este fue informado por su hijo en una colección póstuma de investigaciones en 1825 (5); aun así, la publicación precedió a la de Graves en 10 años. Parry describió a ocho mujeres con bocio, taquicardia, palpitaciones, cuatro de ellas con cardiomegalia y una además con una aparente fibrilación auricular. Además, el británico (coleccionista de fósiles y amigo cercano de Jenner (vacuna de viruela) y de Edward Miller) hizo importantes estudios sobre la causa de la angina de pecho, y en colecciones póstumas se incluyeron (además de los enfermos con BDT) casos de megacolon congénito y de hemiatrofia facial, esta última muy conocida como síndrome de Parry-Romberg. Osler siempre le dio crédito a Parry por el BDT, promulgando este epónimo (9, 10).

Diez años después de Parry, el cirujano irlandés Robert James Graves publicó la que para muchos se tiene como la primera descripción precisa del mal (5, 11–19). Graves fue el líder de la escuela de diagnóstico médico de Dublín, con énfasis en la observación clínica que había aprendido en Alemania, lo que favoreció el desarrollo de la semiología y de la medicina interna. Hacía él docencia al lado del enfermo (como se acostumbra ahora) y ponía a los estudiantes próximos a terminar su carrera a hacer el diagnóstico, la evolución y los resultados del tratamiento (5). Fue Graves fue el primero en identificar la triada de bocio, palpitaciones y exoftalmos en uno de sus artículos: *Newly observed affection of the thyroid gland in females*, que fue publicado en el *London Medical and Surgical Journal* en 1835 (11). Graves informó de tres casos de bocio con palpitaciones y tres años después otro caso enviado por Stokes, esta vez con exoftalmos, como núcleo de la enfermedad insistieron en la hiperactividad cardiaca.

Como clínico, Graves era muy observador y un gran semiólogo, describió la palidez intermitente de los dedos de manos y pies una década antes que Raynaud, y el edema angioneurótico, 30 años antes de Quincke, quedándose sin embargo los dos últimos con los epónimos. Su éxito radicó en las conferencias, exitosas pero no de tipo dogmático.

Graves fue políglota y gran viajero, en una época en la que los viajes y las estancias en los destinos eran largos. En un periplo por Italia conoció y compartió actividades con el pintor J. M. W. Turner, con quien realizó varios cuadros de su propia producción. En ese viaje fue detenido en Austria como espía nazi, porque no tenía pasaporte pero hablaba perfecto alemán. Salvó un barco con tripulación amotinada, tomando el comando en medio de una gran tormenta y se decía que había inventado la segunda manecilla del reloj pulsera, pero en verdad promovía el adminículo durante sus conferencias clínicas. En la literatura médica, se encuentran varias y documentadas biografías sobre este distinguido médico (1, 11-19).

Graves y otros colegas fundaron la escuela médica de Park Street. Allí enseñó patología y luego fue designado cirujano por el Royal College of Surgeons of Ireland, aunque había abandonado la cirugía por un accidente en el que perdió un dedo. Tuvo otras distinciones como la de médico de la reina, barón y presidente del King and Queen's College of Physicians (5, 12-19). Entre sus discípulos estuvieron Richard Townsend y William Stokes, habiendo dirigido con este último una revista médica en Dublín.

En la entrada del frente de St. John's, donde se realiza el simposio oftálmico anual de Cambridge, se ve la mirada fija de un hombre con exoftalmos, labrado en piedra en la segunda década del siglo XVI, un caso claro de BE (15).

Aunque no se usó su epónimo, en el caribe latino el médico cubano Carlos Finlay, descubridor del agente transmisor de la fiebre amarilla, publicó en una revista médica habanera un comunicado sobre un caso de bocio exoftálmico visto por él en Matanzas en 1862, de una negra partera de 37 años llamada Inés Sosa, pues en aquella época a los pacientes se les llamaba por su nombre, de cuyos síntomas hizo una exhaustiva descripción (20).

En 1840, Carl Adolph von Basedow (21-23) observó lo mismo en sus pacientes antes de que lo hiciera Graves, pero su publicación apareció póstumamente por buenos oficios de su hijo, en una revista germana. El artículo fue titulado "Exoftalmos por hipertrofia del tejido orbitario",

donde no solo describe sus observaciones acerca de cuatro pacientes seguidos por él durante años, sino que hace planteamientos sobre una causa extraorbitaria y la conecta en los tres puntos de la triada de Merseburg (población donde el autor ejercía), es decir, exoftalmos, palpitaciones y bocio (23), similar a la descrita por Graves. Uno de esos casos se desarrolló posparto y otro después de un gran estrés, ambos factores predisponentes del BE. El autor Vargas (23, 24) propone llamarla enfermedad de Flajani-Parry-Graves-von Basedow.

La publicación del alemán se realizó cinco años después de la de Graves. Los epónimos más usados (y por tanto el crédito) se originaron en los informes en 1835 de Robert Graves (1797-1853) y de Karl von Basedow en 1840. Otros epónimos de la enfermedad fueron: enfermedad de Stokes, de Marsh, de Parsons o de Begbie (25). Sir John Herbert Parsons fue un oftalmólogo británico, autor de los libros "The Pathology of the Eye" (1904-1908) y "Diseases of the Eye" (1918), donde incluyó el bocio exoftálmico. James Begbie (1798-1869), destacado médico escocés, fue uno de los primeros que dio una detallada descripción del bocio exoftálmico (5) y William Stokes (asociado de Graves) describió en 1854 varios casos de hipertiroidismo (tabla 2).

Existe, además, un número enorme de epónimos para los signos oculares del exoftalmos, que en la actualidad tampoco se utilizan, Ljunggren propuso el término hipertireosis en 1983 (5).

Siglo XX

Todavía en el siglo XX se continuaron usando epónimos según las regiones europeas y en Norteamérica (tabla 2).

George Dock, profesor de medicina de la Universidad de Tulane en New Orleans, en 1908 acuñó el término "bocio exoftálmico", aburrido de la cantidad de epónimos asociados con la enfermedad (25). Dock se refirió a 21 epónimos, usados entre 1835 y 1898, y en su artículo dijo que "el bocio exoftálmico había sido víctima de muchas concepciones erradas en relación con su historia temprana y nomenclatura prevaleciente en textos y artículos en revistas". Antes del siglo XIX, se creyó que este bocio era un aneurisma y dicho autor

Tabla 2. Epónimos en hipertiroidismo

- Enfermedad de Graves
- Enfermedad de Basedow
- Enfermedad de Graves–Basedow
- Enfermedad de Parry
- Enfermedad de Flajani
- Jod–Basedow, para referirse al hipertiroidismo inducido por la administración de yodo.
- Enfermedad de Plummer, por Henry Plummer, cirujano de la Clínica Mayo, para el bocio multinodular tóxico
- Enfermedad de Goetsch, sobre el nódulo único autónomo hipertiroides.
- Enfermedad de Jurjani (o Gorgani)
- Enfermedad de Parsons
- Enfermedad de Begbie
- Síndrome de Flajani–Basedow
- Enfermedad de Testa
- Enfermedad de Marsh
- Enfermedad de Stokes

Nota. No se incluyen más de 20 epónimos sobre signos encontrados en el exoftalmos.

Fuente: elaboración propia.

encontró más valioso lo dicho por Basedow, quien fue cuidadoso en el seguimiento por años de sus cuatro pacientes, hizo una completa descripción, llegó a conclusiones correctas y correlacionó signos y síntomas, además, postuló la triada de Merseburg.

Entonces, la importancia de Flajani radicaría en su visión quirúrgica, mientras que Parry se limitó a describir lo observado. Parry, Graves y Stokes se detuvieron mucho en la descripción del pulso y de los ruidos cardíacos... era una enfermedad cardíaca, pero, ¿en qué quedaba el bocio, el exoftalmos o el mixedema pretibial?

A.H. Jason (26) encontró una terminología confusa, agravada por teorías incorrectas sobre causalidad y fisiopatología. Entre otras se habla de exoftalmos histéricos, caquético, anémico, broncocele exoftálmico, estruma cardiogénica,

mal de Graves, de Flajani, de Parry, neurosis tiroexoftálmica, histeria tiroidea, etc. y una gran mayoría de médicos de renombre intentaron sin éxito explicar lo que pasaba.

Otras anotaciones sobre el hipertiroidismo fueron hechas por varios médicos (27), donde Henry Plummer, cirujano de la Clínica Mayo, pudo diferenciar el bocio difuso tóxico del bocio multinodular tóxico (3). Este último se ha llamado enfermedad de Plummer, las uñas (de Plummer) son en forma de cuchara o coiloniquia (contorno cóncavo con onicólisis distal) y se encuentran en el 5% de los pacientes hipertiroides (2).

Hay también epónimos para cuadros clínicos especiales o para manifestaciones oculares o extraoculares:

- El síndrome de Levi es un hipertiroidismo que se presenta en paroxismos.
- En la subluxación de Dieulafoy, el ojo llega a subluxarse cuando la mirada adquiere un aspecto de terror (ojo trágico).
- El exoftalmos oftalmopléjico de Brain es cuando el exoftalmos se acompaña de tumefacción orbitaria y paresia o parálisis de los músculos extrínsecos.
- El síndrome de Thomas–Diamond es un cuadro conformado por exoftalmia, mixedema pretibial y osteoartropatía hipertrófica (7) y en Alemania llaman mixedema pretibial de von Basedow a esa manifestación autoinmune del bocio exoftálmico.
- El síndrome neurocirculatorio de Labbé es una neurosis de ansiedad que se observa en el bocio exoftálmico.
- La Palma de Lane es el eritema palmar que se presenta en el bocio exoftálmico.
- La forma muscular de Zondek se denomina una causa severa de hipertiroidismo en la que existe atrofia muscular difusa, a veces muy marcada, con intensa astenia (27, 28).

La sopa de epónimos se había complicado porque el nombre del mismo médico podía haberse adjudicado a dos o más enfermedades, signos o procedimientos. Por ejemplo, la enfermedad de Basedow (hipertiroidismo) puede también presentar el signo de Basedow (mixedema pretibial). La enfermedad de Parry podía referirse a la hemiatrofia facial, al megacolon congénito, al hipertiroidismo o al signo de Parry–Romberg. En boca de otro colega famoso, el epónimo se popularizaba, como en el caso de Graves por Trousseau, o de Parry por Osler (1–4).

Otros epónimos descritos para el hipertiroidismo son: enfermedad de Marsh, de Parsons, de Begbie y de Stokes (1, 28).

Siglo XXI

Más epónimos:

1. Mechón hipertiroidico de Sainton, cuando hay canas en la región temporal en uno o en ambos lados.

2. Exoftalmos oftalmopléjico de Brain, cuando se acompaña de tumefacción orbitaria y paresia o parálisis de los músculos extrínsecos.
3. Síndrome de Thomas–Diamond, cuadro conformado por exoftalmia, mixedema pretibial y osteoartropatía hipertrófica.
4. Hipertiroidismo apatético (o apático) de Lahey, más frecuente en pacientes añosos, se caracteriza por ausencia de bocio prominente o exoftalmos pero con postración extrema, apatía, somnolencia, hipotonía muscular, cuadriparesia y ocasionalmente paresia de los músculos faciales y orofaringolaríngeos.

El doctor Leslie De Groot dice en uno de sus capítulos de Endotext lo siguiente:

La primera descripción en inglés del hipertiroidismo fue de Caleb Parry (1755–1822), pero generalmente el crédito se le otorga al médico irlandés Robert Graves. El epónimo de Basedow es usual en Europa continental, recordando a Karl A. von Basedow (1799 – 1854).

Esto quiere decir que de los más de 20 epónimos del siglo XIX, casi todos los ha borrado de un plumazo, incluyendo a Flajani. Mantiene a Parry y a Basedow por cortesía, pero el pragmatismo de la simplicidad se queda solo con Graves. Otros términos no eponímicos como hipertiroidismo, bocio exoftálmico o bocio difuso tóxico se usan más ahora (29).

Es difícil separar los epónimos que refieren a más de una enfermedad de los signos y de las teorías sobre la causa (1). Al exoftalmos se le llama enfermedad ocular tiroidea, oftalmopatía de Graves y orbitopatía asociada a la tiroides, olvidándose de los más de 20 epónimos para signos oculares.

Discusión

La inclinación de la medicina angloparlante ha sido por el epónimo de Graves. Tanto que Ahmed dice en su artículo: “La primera descripción de las enfermedades tiroideas como ahora se conocen fue la Enfermedad de Graves, descrita por Parry en

1786 (27). ¿Como puede ser esto si Robert Graves nació 10 años después de la descripción de Parry?”.

Los únicos epónimos primariamente listados por MeSH para enfermedades tiroideas son los de Graves y Hashimoto. El epónimo de Riedel es para una rara forma de tiroiditis autoinmune, la estruma leñosa que es una manifestación de un síndrome multiorgánico fibrótico, parte de las enfermedades relacionadas con IgG 4. De Quervain es un epónimo para la tenosinovitis y es secundario para la tiroiditis.

La clasificación internacional de atención primaria (ICPC) es una herramienta estándar en el mundo para clasificar los elementos más importantes de la historia electrónica del paciente (EPR). Para implementar el ICPC-2 en la EPR se ha desarrollado un Thesaurus en Bélgica que tiene etiquetas con código doble y es ahora de uso obligatorio en ese país (30).

El término tirotoxicosis aplica solamente a la situación clínica debida a un aumento de las hormonas tiroideas circulantes, sin referirse a la causa. Cuando se comprueba por laboratorio, debe determinarse la etiología. Si hay una captación de yodo radiactivo alta, se trata de un hipertiroidismo de Graves o del raro caso del TSH-oma. Con captación normal podemos pensar en un Graves leve, bocio nodular tóxico o adenoma tiroideo y con captación baja o de cero se encuentra en tirotoxicosis facticia, tiroiditis destructiva, Jod-Basedow o producción extratiroidea de hormonas tiroideas (extraordinariamente rara).

La presencia de exoftalmos en el bocio hipertiroidico solo ocurre entre un 25 y un 40% de los casos, donde el mecanismo generador es diferente en ambas patologías y en el mixedema pretibial la asociación es aún menor.

El hipertiroidismo del bocio difuso se debe a una enfermedad tiroidea autoinmune, cuya etiología vino a destaparse en los años 50 y 60, cuando se encontró el estimulador tiroideo de larga duración o LATs, que resultó ser un autoanticuerpo inmunoglobulina G estimulador que actúa sobre el receptor de la TSH. Se conoce más la parte genética y de susceptibilidad ambiental predisponentes.

La oftalmopatía asociada es una enfermedad mediada por los linfocitos T, cuya citoquina

estimula los fibroblastos orbitales y está relacionada con la tiroiditis de Hashimoto como parte del proceso autoinmune, aunque esta última se asocia con hipotiroidismo (1, 2).

Si nos inclinamos por usar epónimos, el bocio difuso hipertiroidico de origen autoinmune debería llamarse “Enfermedad de Flajani-Parry-Graves-Basedow” o “Enfermedad de Graves-Basedow-Parry” (8, 9), cada quien tiene sus partidarios.

Legge dice que “en 1786 Parry dejó una descripción tan completa y original del bocio exoftálmico que es más que justificado que sea él quien cargue el honor de su descubrimiento” (31). En Latinoamérica usamos Graves-Basedow y en los países angloparlantes simplemente enfermedad de Graves. La tendencia actual es la de reducir su número al máximo, acudiendo a nombres descriptivos de la causalidad o de la fisiopatología. Para conocer la situación actual, verificamos la literatura en las bases de datos PubMed, Lilacs y Google Scholar. Por otro lado apareció el síndrome de Marine-Lehnart (32), pero este es una combinación de bocio difuso con bocio nodular.

Conclusión

Por último observamos que tratar de aclarar la confusión puede llevar a más confusión, como se ve en el título de una tesis de Sánchez (33). Se propone una clasificación basada en tres patologías asociadas al hipertiroidismo parenquimatoso (HP) y al analizar 589 tiroidectomías por hipertiroidismo, se dividen los casos en hipertiroidismo parenquimatoso quirúrgico (HPQ) en bocio difuso o nodular. Entre los primeros están el Graves-Basedow y el síndrome de Marine-Lehnart; en los bocios nodulares se refiere a HPQ por nódulos tiroideos de función autónoma (NTFA), adenoma toxico y bocio multinodular toxico o enfermedad de Plummer.

En dichas cirugías, 125 fueron por Graves y el resto de las variedades nodulares (140 bocio nodular tóxico y 28 síndromes de M-L). Para los primeros recomiendan tiroidectomía subtotal y para los segundos la total (es discutible lo de la tiroidectomía subtotal para los Graves porque se producen recidivas).

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

El autor no tiene conflictos de interés en la escritura o publicación de este artículo.

Referencias

- [1] Medvei VC. A History of Endocrinology. Lancaster: MTP Press; 1982.
- [2] Amaro-Méndez S. Breve historia de la endocrinología. La Habana, Cuba: Editorial Científico-Técnica; 1975.
- [3] Jácome-Roca A. Historia de las Hormonas. Bogotá, Colombia: Academia Nacional de Medicina; 2008.
- [4] Niazi AK, Sanjai K, Irfan A, Islam A. Thyroidology over the ages. Indian J Endocrinol Metab. 2011 jul;15(supl. 2):S121-6. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83347>
- [5] Ljunggren JG. Vem var mannen bakom syndromet: ismail al-jurjani, testa, flagani, parry, graves eller basedow? [Who was the man behind the syndrome: Ismail al-Jurjani, Testa, Flagani, Parry, Graves or Basedow? Use the term hyperthyreosis instead]. Lakartidningen. 1983 ag. 10;80(32-33):2902.
- [6] Nabipour I. Clinical endocrinology in the islamic civilization in Iran. Int J Endocrinol Metab. 2003;1:43-45.
- [7] Flajani G. Sopra un tumor freddo nell'anterior parte del collo broncocele (Osservazione LXVII). Roma, Milan: A Ripa Press Lino Conte; 1802.
- [8] Testa AG. Delle malattie del cuore, loro cagioni, specie, segni e cura. Boloña, Italia: Forgotten Books; 1810.
- [9] Parry CH. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitations of the heart. Londres: Underwoods; 1825.
- [10] Larner AJ. Caleb Hillier Parry (1755-1822): clinician, scientist, friend of Edward Jenner (1749-1823). J Med Biogr. 2005;13(4):189-94. <https://doi.org/10.1258/j.jmb.2005.04-15>
- [11] Graves RJ. New observed affection of the thyroid gland in females. Lond Med Surg J. 1835;7:516-7.
- [12] Graves RJ. Clinical lectures delivered at the Meath Hospital during the session of 1834 of 1834. Lond Med Surg J. 1835;7:513.
- [13] Graves RJ. Clinical Lectures on the Practice of Medicine, London, New Sydenham Society. London: Lecture IV: The Pulse; 1864. New Sydenham Society, 1864. Lecture IV: The Pulse.
- [14] Ellis HJ. Robert Graves: Graves' disease of the thyroid. Perioper Pract. 2012;22(5):176. <https://doi.org/10.1177/175045891202200507>
- [15] Williams DL. A history of Graves and St. John's. Eye. 2019;33(2):174-5. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0267-0>
- [16] Taylor S. Graves of Graves's disease, 1796-1853. J R Coll Physicians Lond. 1986;20(4):298-300.
- [17] Sawin CT. Theories of causation of Graves' disease: A Historical Perspective. Endocr Metab Clin N Am. 1998;27(1):63-78. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70298-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70298-X)
- [18] Weetman AP. Graves' disease 1835-2002. Horm Res. 2003;59(supl. 1):114-8. <https://doi.org/10.1159/000067837>
- [19] Young P, Finn BC, Bruetman JE. La enfermedad de Graves, signos y síntomas. An Med Intern. 2007;24(10):505-8. <https://doi.org/10.4321/S0212-71992007001000010>
- [20] López-Espinoza JA. El primer trabajo sobre el bocio exoftálmico publicado en Cuba. Rev Cuba Endocrinol. 2003;14(1).
- [21] von Basedow LA. Exophthalmus durch hypertrophie des zellge-webes in der augenhole; 1840.

- [22] Goring HD. Carl Adolph Von Basedow on the 150th anniversary of the day he died. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2:963–7.
- [23] Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH, Meza-Cabrera I. Autoimmune Thyroid Disease (Flajani-Parry-Graves-von Basedow Disease): Etiopathogenesis, Clinical Manifestations and Diagnosis. *Thyroid Disord*. 2016;61–83. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25871-3_5
- [24] Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Meza-Cabrera IA. Enfermedad de Graves-Basedow, Fisiopatología y Diagnóstico. *Med*. 2013;35(1):41–66.
- [25] Dock G. Graves` disease 1835–2002. The development of four knowledge of exophthalmic goiter. *JAMA*. 1908;51(14):1119–25. <https://doi.org/10.1001/jama.1908.25410140001001>
- [26] Jason AH. The thyroid gland in medical history. *N Eng J Med*. 2012;366(6):539–51.
- [27] Ahmed AM, Ahmed NH. History of disorders of thyroid dysfunction. *East Mediterr Health J*. 2005 my.;11(3):459–69. <https://doi.org/10.26719/2005.11.3.459>
- [28] Begbie J. Anaemia and its consequences; enlargement of the thyroid gland and eyeballs. Anaemia and goitre, are they related? *Monthly J Med Sci*. 1849;9:496–508.
- [29] De Groot L. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Endotext. NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285567/>
- [30] Okkes IM, Becker HW, Bernstein RM, Lamberts H. The March 2002 update of the electronic version of ICPC-2: A step forward to the use of ICD-10 as a nomenclature and a terminology for ICPC-2. *Fam Pract*. 2002;19(5):543–6. <https://doi.org/10.1093/fampra/19.5.543>
- [31] Legge RI. Parry and Parry's Disease. *Res Medica*. 1961;2(4):33–7. <https://doi.org/10.2218/resmedica.v2i4.363>
- [32] Sánchez J, Lamata F, Bielsa M, Jiménez A, Val-Carreres A, Grau E, *et al*. Síndrome de Marine-Lenhart: etiopatogenia, clasificación, clínica y diagnóstico. *An Fac Med*. 2000;61(2):125–31. <https://doi.org/10.15381/anales.v61i2.4324>
- [33] Sánchez-Beorlegui J. Hipertiroidismo parenquimatoso quirúrgico. Enfermedad de Graves-Basedow, bocio multinodular basedowificado y síndrome de Marine Lenhart (tesis doctoral). Universidad de Zaragoza, España; 1995.

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}.



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 -4.45 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 HJ, 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. 2014;37(6):1650-1659. 3. Data on file. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al: EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 5. Schorling DK, 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.

*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. *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**

Mensajes de valor SOLIQUA^(R)

Una terapia costo ahorradora para el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2

Impacto ahorrador en el Plan de Beneficios en Salud (PBS) con cargo a la UPC

UPC: Unidad de Pago por Capitación



Soliqua tiene un menor costo de tratamiento frente a las terapias de alto valor económico para tratar pacientes diabéticos tipo 2 fuera de metas donde la insulina basal no es suficiente, favoreciendo al paciente, al médico, al asegurador y al sistema de salud.

Basados en Precios Promedio Público SISMED Q2-2021

Terapia costo ahorradora

Soliqua tiene un costo de tratamiento anual favorable de **5%** vs otra combinación de relación fija (CRF) y un costo ahorrador anual vs. análogos GLP-1 + insulina basal en free combo entre el **17% a 79%**, optimizando el uso de recursos para el tratamiento de pacientes diabéticos



Basados en Precios Promedio Público SISMED Q2-2021

Costos asociados a la reducción de 1 punto de HbA1c de CRF*

CRF: Combinación de Relación Fija



Las CRF* ofrecen un ahorro desde el **31%** por cada punto de reducción de HbA1c en pacientes con DMT2 comparada con análogos GLP-1 + insulina basal en free combo

Basados en Precios Promedio Público SISMED Q2-2021

Costo asociado al alcance de la triple meta

Por cada **\$1** COP invertido con Soliqua para alcanzar la triple meta (disminución de HbA1c, disminución de hipoglucemias y disminución o neutralidad en peso); en una terapia con Basal/Bolo se invierten **\$1,37** COP para llegar al resultado terapéutico



Análisis de costos basados en Precios Promedio Público SISMED Q2-2021

TabákÁG, Anderson J, AschnerP, et al. Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis Diabetes Ther. 2020;11:305-318.

sanofi

SOLIQUA[®]
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



Profesional de la salud: Escanee el QR para ver el IP del producto de Colombia

MAT-CO-2201466 – V 1.0 – (05/2022)

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: Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com. Indicación Soliqua: SOLIQUA[®] está indicado para el tratamiento de adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico. Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2. Para Colombia Número de Registro Sanitario: INVIMA 2019M-0018726 & INVIMA 2019M-0018727