

# REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 9, número 3, 2022

## En esta edición

**Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: The leading role of the endocrinologist**

**Liraglutida como manejo de pacientes con pérdida de peso inadecuada posterior a manga gástrica**

**Frecuencia de la hipofosfatemia en la población infantil de la subred integrada de los servicios de salud del suroccidente de Bogotá entre el 2018 y el 2020**

**Impacto del ejercicio en la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1: usuarios de sistema híbrido de asa cerrada con uso de objetivo temporal**

**Semaglutida en enfermedad renal diabética: experiencia en dos programas de salud renal en Colombia**

**Revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2**

**Pegvisomant: uso clínico en pacientes con acromegalia**

**Osteosarcopenia en adultos mayores**

**Hipofisitis y adrenalitis asociadas al uso de inhibidores del punto de control inmunitario**

**Espectro clínico del síndrome de Fahr: reporte de dos casos**

**Historia de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo**

**Manejo de hiperglucemia asociada al uso de pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia: recomendaciones de un panel de expertos**



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

# LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

son la *principal causa de discapacidad y muerte*  
en pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>1</sup>.

Para sus pacientes con  
diabetes tipo 2 y muy alto riesgo cardiovascular  
y enfermedad cardiovascular establecida,  
**OZEMPIC® UNA VEZ A LA SEMANA.**

## Tres beneficios poderosos

que conectan la atención de la enfermedad  
cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2:



**Disminución de 26 %** en  
el riesgo de eventos adversos  
cardiovasculares mayores<sup>2\*</sup>.



**Disminución**  
de peso de hasta  
6,5 kg<sup>3-11†</sup>.



**Reducción superior**  
en HbA1c vs.  
dulaglutida<sup>8</sup>.

DM2: diabetes mellitus tipo 2. CV: cardiovascular.

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

Referencias: 1. low wang cc, hess cn, hiatt wr, goldne ab. clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus-mechanisms, management, and clinical considerations circulation. 2016;133(24):2459-2502. 2. Marso sp, bain sc, consoli a, et al. semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in engl j med 2016; 375:1834-44. 3. Sorli C, Harashima s-i, tsoukas gm, et al. efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (sustain 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. lancet diabetes endocrinol. 2017 ;5(4):251-260. 4. Ahren B, Masmiquel I, kumar h, et al. efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (sustain 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. lancet diabetes endocrinology 2017 ;5(5):341-354. 5. Ahmann Aj, Capehorn m, Charpentier, et al. efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide er in subjects with type 2 diabetes (sustain 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. diabetes care 2018; 41:258-66. 6. Aroda Vr, bain sc, cariou b, et al. efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (sustain 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. lancet diabetes endocrinol. 2017;5(5):355-366. 7. Rodbard Hw, lingvay i, reed j, et al. semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (sustain sj: a randomised, controlled trial.] clin endocrinol metab. 2018;103(6):2291-2301. 8. Pratley re, aroda vr, lingvay i, et al. semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (sustain 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. lancet diabetes endocrinol 2018; 6:275-86. 9. Ildiko lingvay, andrei-mircea catarig, juan p frias, harish kumar, et al. efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canaglitazine as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (sustain 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. lancet diabetes endocrinol 2019;7:834-44. 10. Bernard Zinman, vaishali bhosekar, robert busch, et al. semaglutide once weekly as add-on to sglit-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (sustain9): a randomised, placebo-controlled trial. diabetes metab. 2020;46(2):100-109. 11. M.S. Capehorn a, a.-m. catarig b, j.k. furberg b, a. janez c, h.c. price d.s. tadayon b et al. efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (sustain 10) diabetes metab 2020;46(2):100-109.



Esta información va dirigida exclusivamente a su destinatario. Su distribución u otros usos se encuentran estrictamente prohibidos. Material educativo dirigido exclusivamente a cuerpo médico. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. - Calle 125 #19-24, piso 6 - Teléfono +57 601 314 9999 - Derechos reservados 2022. CO22OZM00049



**OZEMPIC®**  
semaglutida inyectable  
SEMANAL

## Tabla de contenidos

### Editorial

- Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: The leading role of the endocrinologist  
Roberta Modica, Annamaria Colao, Carlos Eduardo Jimenez-Canizales **306**

### Artículos originales

- Liraglutida como manejo de pacientes con pérdida de peso inadecuada posterior a manga gástrica  
Alin Abreu Lomba, Diana Katherine Sterling Castaño, Stephany Quintero Florez, Laura Marcela Abella Corredor **310**
- Frecuencia de la hipofosfatemia en la población infantil de la subred integrada de los servicios de salud del suroccidente de Bogotá entre el 2018 y el 2020  
Vladimir González López, Erika Torrijos Castañeda, Andrea Escobar Patrón **320**
- Impacto del ejercicio en la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1: usuarios de sistema híbrido de asa cerrada con uso de objetivo temporal  
Ana María Gómez, Diana Cristina Henao, Sofía Robledo, Richard Buendía, Pablo Jaramillo, Oscar Mauricio Muñoz Velandía **328**
- Semaglutida en enfermedad renal diabética: experiencia en dos programas de salud renal en Colombia  
Rodrigo Daza-Arnedo, Jorge Rico-Fontalvo, María Raad-Sarabia, Enrique Ramos-Clason, José Bohórquez-Rivero, Juan Montejo-Hernández, José Cabrales-Juan, Camilo Escobar-Pacheco, Tomás Acosta-Pérez, Carolina Henao-Ramirez, María Cardona-Blanco, María Martínez-Avila **338**

### Revisiones sistemáticas

- Revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2  
Valentina Olaya Lozano, Oscar Andrés Portilla Quitiaquez **350**

### Artículos de revisión

- Pegvisomant: uso clínico en pacientes con acromegalia  
Alejandro Román-González, Huber Padilla-Zambrano, Carlos Alfonso Builes-Barrera, Henry Tovar **368**
- Osteosarcopenia en adultos mayores  
Carlos José Ariza-Galindo, Luis Carlos Venegas-Sanabria, María Teresa Martínez Sierra, Paula Alejandra Serrano Urquijo **394**

### Casos clínicos

- Hipofisitis y adrenalitis asociadas al uso de inhibidores del punto de control inmunitario  
Andrés Felipe García Ramos, Santiago Saldarriaga Betancur, Juanita González Arango, Valentina Estupiñán, Claudia Monsalve, Carolina Aguilar-Londoño, Natalia Aristizábal Henao, José Luis Torres **412**

### Página del residente

- Espectro clínico del síndrome de Fahr: reporte de dos casos  
Harold Méndez, Alejandro Pinzón-Tovar, Silvana Jiménez-Salazar, Marly Oviedo-Cali, Kenny Buitrago-Toro **422**

### Historia de la Endocrinología

- Historia de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo  
Amanda Páez Talero, Henry Tovar **431**

### Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

- Manejo de hiperglucemia asociada al uso de pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia: recomendaciones de un panel de expertos  
Alejandro Pinzón-Tovar, Alin Abreu Lomba, Henry Mauricio Arenas, Claudia Milena Gómez Giraldo, Doly Pantoja Guerrero, Alex Valenzuela, Andrés Felipe García, Nathalia Buitrago-Gómez **438**

- Política editorial **453**

## Créditos

### Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

### Editores científicos asociados

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

### Comité editorial y científico

Ernesto Bernal-Mizrachi, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)  
Jorge Eduardo Caminos Pinzón, MSc. PhD. (Bogotá, Colombia)  
Marco Danon, MD. (Miami, Estados Unidos)  
Gustavo Duque Naranjo, MD. PhD. FRACP. (Sydney, Australia)  
Camilo Jiménez Vásquez, MD. (Houston, Estados Unidos)  
Guido Lastra González, MD. (Columbia, Estados Unidos)  
Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)  
Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)  
Andrés Julián Muñoz Muñoz, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)  
Alexia Peña Vargas, MD. PhD. FRACP. (Adelaide, Australia)  
Myriam Sánchez de Gómez, MSc. (Bogotá, Colombia)  
Jaime E. Villena Chávez, MD. (Lima, Perú)  
Fabian Pitoia MD., PhD. (Buenos Aires, Argentina)

### Junta Directiva 2021-2023

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

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

### Coordinación Editorial

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

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





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

### Corrección, diseño, diagramación y artes finales

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

## Editorial

# Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: The leading role of the endocrinologist

Roberta Modica <sup>1</sup>, Annamaria Colao <sup>1,2</sup>, Carlos Eduardo Jimenez–Canizales  <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology, Diabetology and Andrology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University of Naples, Naples, Italy

<sup>2</sup>UNESCO Chair, Education for Health and Sustainable Development, Federico II University, Naples, Italy

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, University Foundation of Health Sciences, Hospital de San José de Bogotá; Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Neuroendocrinology Research Group (MEDINE–FUCS), Faculty of Health Sciences, University Foundation of Health Sciences; Bogotá, Colombia

**How to cite:** Modica R, Colao A, Jimenez–Canizales CE. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: The leading role of the endocrinologist. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2022;9(3):e781.  
<https://doi.org/10.53853/encr.9.3.781>

**Submission:** 27/September/2022


**Acceptance:** 03/October/2022

**Published online:** 13/October/2022

The endocrine, immune, and nervous systems have a close functional relation from the embryonic development until the end of life, nevertheless this important homeostasis can be altered by any stressors such as infections, autoimmune diseases, neoplasms or medications (1).

Immune checkpoint inhibitors (ICPi) have relatively recently emerged as a promising treatment option for several cancers, including advanced melanoma, non–small cell lung cancer, renal cell carcinoma, and colorectal cancer (2). ICPi target immune checkpoints, such as cytotoxic T–lymphocyte–associated protein 4 (CTLA–4), programmed cell death 1 (PD–1) or its ligand (PD–L1). ICPi modulates the immune system with the aim of eradicating cancer cells,

but despite their acknowledged anti–cancer efficacy, they can increase the risk of developing autoimmune disorders. In this fashion, the same mechanisms that support tumor regression may favor autoantigen–mediated cytotoxicity and the production of T–cell–dependent autoantibodies (3, 4). Importantly, patients on ICPi may develop endocrine adverse events, even after months or years from the final dose of ICPi, affecting a wide variety of glands. These endocrine adverse events include hypophysitis, diabetes mellitus, hypo and hyperthyroidism, and, adrenal insufficiency. Such toxicities may complicate the clinical course and prognosis of patients, increasing morbidity and mortality if not promptly identified and treated, as they can be life threatening and irreversible (2–4).

 **Corresponding Author:** Carlos Eduardo Jimenez–Canizales, calle 10 #18–75, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.  
Correo–e: [cejimenez3@fucsalud.edu.co](mailto:cejimenez3@fucsalud.edu.co)



In the current issue, García Ramos *et al.* report a case that emphasizes how the close interaction between endocrine, immune and nervous systems, may be altered by ICPI therapy with anti CTLA-4 and anti PD-1 in a patient treated for renal cell carcinoma developing hypophysitis and adrenalitis. The susceptibility of endocrine glands, over other organs that are affected with less frequency and intensity, can be explained by the high vascularity of the hypophysis, adrenal gland and thyroid. Furthermore, the pituitary gland expresses CTLA-4, and the generation of CTLA-4 antigens (4).

The authors show the sequence of autoimmune adverse events due to two ICPI, initially expressed with pneumonitis, and later with the involvement of the adrenal and pituitary axis. Interestingly, in the presented case they show the combined use of ICPI as anti-CTL4 and antiPD-1 (ipilimumab + nivolumab) which requires further caution. The incidence of hypophysitis patients treated with the combination of anti-CTLA-4 and anti-PD1 therapy, is higher (6.4 %) than those treated with monotherapy (2). The time of onset and clinical relevance of glandular involvement is variable, from acute to subacute. Hypophysitis usually occurs within 2–3 months after ICPI initiation and symptoms may be not specific with headache and fatigue. The withdrawal of ICPI treatment until hormone replacement is reached, especially in the case of adrenal insufficiency, is often necessary and it may negatively impact on outcomes (2, 4).

Therefore, hormonal monitoring should be accurate, complete, and timely, starting before treatment with ICPI and periodically during treatment, and not exclusively according to clinical manifestations (2, 3). The basal hormonal assessment at the beginning of ICPI therapy should be routinely evaluated, carefully searching for suspicious symptoms for hypophysitis, since hypopituitarism and cancer may show common symptoms and laboratory findings (2).

Unequivocally, endocrinologists play a leading role in the comprehensive management of cancer patients on ICPI, even considering the increasing

use of these therapies for different cancers, including rare neoplasms as pheochromocytoma and paraganglioma (5). An effort to identify potential risk factors is required since early diagnosis and management, as in the case reported, are essential to avoid anti-cancer therapy reduction or withdrawal and ultimately to improve patients' outcomes, including progression-free survival.

## References

- [1] Jara LJ, Medina G, Voorduin S, Romero-Sánchez G, Saavedra MA, Vera-Lastra O. The endocrine system and autoimmunity. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]: El Rosario University Press; 2013.
- [2] Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, Lontos M, Koutsoukos K, Zagouri F, et al.. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2021 Feb;6(1):100011. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100011>
- [3] Garcia Ramos AF, Saldarriaga Betancur S, González Arango J, Estupiñán V, Monsalve C. Hipofisitis y adrenalitis asociada al uso de inhibidores del punto de control inmunitario. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2022;9(3). <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.744>
- [4] Fernandes S, Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. A Novel Etiology of Hypophysitis: Immune Checkpoint Inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):387–99. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.002>
- [5] Fanciulli G, Di Molfetta S, Dotto A, Florio T, Feola T, Rubino M, et al. Emerging Therapies in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Immune Checkpoint Inhibitors in the Starting Blocks. *J Clin Med*. 2020 Dec 29;10(1):88. <https://doi.org/10.3390/jcm10010088>



¿DIABETES?

# SUS PACIENTES YA PUEDEN HACERLO SIN PINCHAZOS\*



**Aumenta el tiempo dentro del rango<sup>1</sup>**



**Mejora la calidad de vida<sup>4</sup>**



**Reduce la hipoglucemia<sup>1,2</sup>**



**Disminuye las hospitalizaciones<sup>4,5</sup>**



**Disminuye el nivel de HbA1c<sup>3</sup>**



**Disminuye el ausentismo laboral<sup>4</sup>**



**Escanee para más información**



**FreeStyle  
Libre**

SISTEMA FLASH DE MONITOREO DE GLUCOSA



*life. to the fullest.®*

**Abbott**

\* El escanear no requiere lancetas para los pinchazos rutinarios de la medición capilar, será necesario realizar una prueba de punción digital con un sistema de control de glucosa en sangre cuando los niveles de glucosa cambien rápidamente, si los niveles de glucosa en líquido intersticial no se reflejan con precisión. FreeStyle Libre y las marcas comerciales relacionadas son marcas de Abbott. Sistema Flash de monitoreo de glucosa FreeStyle Libre. 1. Bolinder J, Anluna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kr09 er J, Weitgasser R., Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet. 2016;388(10057):2254-2263. 2. Haak T, Hanáire H, Ajan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. Diabetes Ther. 2017; 8(1): 55-73. 3. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hanane G, et al. Effect on flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. J. Diabetes Care. 2019; 12.(7):1178-1184. 4 Fokkert M, van Dijk P, Edens M, et al. Improved well-being and decreased, 2. disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). BMJ Open Diab Res Care. cohort study. Diabetes Care. 2020;43(2):389-397. Registro Invima 2017DM-0015791 ADC-59164 V1.0 06/22

Artículo original

## Liraglutida como manejo de pacientes con pérdida de peso inadecuada posterior a manga gástrica

Alin Abreu Lomba <sup>1</sup>, Diana Katherine Sterling Castaño  <sup>2</sup>,  
Stephany Quintero Florez <sup>2</sup>, Laura Marcela Abella Corredor <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

<sup>2</sup>Universidad Libre, seccional Cali, Colombia

**Cómo citar:** Abreu-Lomba A, Sterling-Castaño DK, Quintero-Florez S, Abella-Corredor LM. Liraglutida como manejo de pacientes con pérdida de peso inadecuada posterior a manga gástrica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e689. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.689>

Recibido: 24/Septiembre/2021

Aceptado: 12/Junio/2022

Publicado: 11/Agosto/2022

### Resumen

**Contexto:** el sobrepeso y la obesidad se han convertido en patologías comunes en la actualidad, con una prevalencia en Colombia del 37.7% y 18.7% respectivamente. La cirugía bariátrica se considera la terapia más efectiva para esta patología, sin embargo, los pacientes pueden presentar pérdida de peso inadecuada o re-ganancia de este luego de la intervención quirúrgica. El manejo médico con agonistas del receptor de GLP-1 como el liraglutide constituye una opción como manejo complementario en estos pacientes.

**Objetivo:** evaluar la efectividad del manejo con liraglutida asociada a dieta cetogénica y ejercicio en pacientes con pérdida de peso inadecuada (< 20% del peso corporal) posterior a manga gástrica.

**Metodología:** se realizó la recolección de los datos de 18 pacientes que fueron sometidos a manga gástrica en el Centro Médico Imbanaco y que dos años después del procedimiento quirúrgico presentaron una pérdida de peso inadecuada, definida como menos del 20% respecto al peso inicial. Se controló el peso de los pacientes en las semanas 0, 12 y 24 de tratamiento y los datos fueron analizados con el método de Friedman para variables dependientes.


**Resultados:** el 55,6% son hombres; 22,2% tenían antecedentes de diabetes y 55,6% hipertensión arterial. Luego de 24 semanas de tratamiento con liraglutida, la pérdida de peso fue de 22,22% (21,27 kg) respecto al peso prequirúrgico y fue estadísticamente significativa ( $P < 0,005$ ).

**Conclusiones:** el manejo con liraglutida puede llegar a ser una opción efectiva en pacientes con pérdida de peso inadecuada posterior al manejo quirúrgico de la obesidad.

**Palabras clave:** obesidad, cirugía bariátrica, análogos GLP-1, liraglutida, manga gástrica, dieta cetogénica.

### Destacados

- El manejo médico con liraglutida para la pérdida inadecuada de peso luego de un procedimiento quirúrgico como la manga gástrica es una opción válida y eficaz.
- El cuidado posterior a las cirugías bariátricas debe incluir un manejo multidisciplinario y hábitos que incluyan ejercicio aeróbico, dieta saludable y, en los casos donde se requiera, manejo farmacológico.
- La realización de ejercicio aeróbico y dieta cetogénica junto con la administración de liraglutida en dosis ascendente muestra una disminución de peso significativa en pacientes intervenidos con procedimientos quirúrgicos como el tratamiento para la obesidad.

 **Correspondencia:** Diana Katherine Sterling Castaño, carrera 39 # 5ª-129, Cali, Colombia.  
Correo-e: dianaksc@gmail.com

## Liraglutide for the management of patients with inadequate weight loss after gastric sleeve

### Abstract

**Background:** Overweight and obesity currently have become common diseases and the prevalence in Colombia is of 37.7% and 18.7% respectively. Bariatric surgery is considered the most effective therapy for these pathologies; however, patients may have inadequate weight loss or regain it after surgery. Medical management with GLP-1 receptor agonists such as liraglutide is an option as complementary management in these patients.

**Purpose:** To evaluate the effectiveness of Liraglutide for management of patients with inadequate weight loss (<20% of body weight) after gastric sleeve.

**Methodology:** Data was collected from 18 patients who underwent gastric sleeve at the Centro Medico Imbanaco, who 2 years after the surgical procedure presented an inadequate weight loss, defined as a loss of less than 20% respect to initial weight. 55.6% were men, 44.4% were women, 22.2% had a history of diabetes and 55.6% of arterial hypertension. The weight of the patients was monitored at weeks 0, 12 and 24 of treatment. The data were analyzed with the Friedman method for dependent variables.

**Results:** Weight reduction was found at the end of liraglutide management, the mean weight loss was 22.22% (21.27 kg) with respect to the pre-surgical weight and it was statistically significant ( $P < 0.005$ ).

**Conclusions:** Management with liraglutide is an effective option in patients with inadequate weight loss after gastric sleeve surgery.

**Keywords:** obesity, bariatric surgery, GLP-1 analogs, liraglutide, gastric sleeve, ketogenic diet.

### Highlights

- Medical management with liraglutide for inadequate weight loss after a surgical procedure such as gastric sleeve is a valid and effective option.
- Aftercare after bariatric surgeries should include multidisciplinary management and habits that include aerobic exercise, healthy diet and, in cases where required, pharmacological management.
- The performance of aerobic exercise and ketogenic diet together with the administration of liraglutide in ascending doses shows a significant weight decrease in patients undergoing surgical procedures as the treatment for obesity.

## Introducción

La obesidad y el sobrepeso corresponden al espectro de una patología caracterizada por la acumulación anormal o excesiva de grasa, de etiología múltiple, en la cual intervienen factores genéticos, ambientales y psicológicos, siendo su principal causa, pero no la única, el desbalance energético entre calorías consumidas y gastadas (1). Además, estas enfermedades tienen repercusiones sistémicas, comportándose como un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, del aparato locomotor y en algunos tipos de cáncer (2).

En Colombia, según cifras de la encuesta nacional de la situación nutricional del 2015 (Ensin), la prevalencia de exceso de peso en adultos de 18-64 años equivale a 56,3%, que corresponde a 37,7% de sobrepeso y 18,7% de obesidad (3).

La cirugía bariátrica fue realizada por primera vez en la década de 1960 y es considerada

actualmente la terapia más efectiva para el manejo de la obesidad a largo plazo, sus efectos mejoran o incluso resuelven comorbilidades como la diabetes y la hipertensión arterial (1, 4).

Existen varios tipos de cirugía bariátrica, entre los que se incluye la banda gástrica laparoscópica ajustable (LAGB), la manga gástrica por laparoscopia (LSG), el bypass gástrico en Y de roux (RYGB) y la derivación biliopancreática con cruce duodenal (BPD) (5).

En el año 2013 se realizaron cerca de 468.609 procedimientos de cirugía bariátrica en todo el mundo, 49% de bypass gástrico Y de Roux, 40% de manga gástrica y 11% de banda gástrica ajustable (6).

Según el boletín informativo número 53 de abril del 2019, en el Centro Médico Imbanaco (Cali, Colombia) se realizaron un total de 1418 cirugías bariátricas durante el periodo comprendido entre octubre del 2014 y noviembre del 2018, 70%



de las cuales corresponden a mujeres y 30% a hombres y donde el 25% fueron realizadas a pacientes menores de edad (7).

Una de las complicaciones que se debe evitar luego de estos procedimientos es el aumento de peso posterior su realización (50% de los pacientes ganan el 5% de su peso durante los dos primeros años), la recidiva de obesidad (> 10% de ganancia de peso (del peso más bajo posterior a la cirugía), pérdida de peso inadecuada (< 20% de pérdida de peso desde el primer peso prequirúrgico) o meseta (el paciente desea mayor pérdida de peso, pero no encaja en ninguna de las otras dos categorías) (3, 13). Para estos pacientes existen diversas alternativas de manejo, siendo las farmacológicas algunas de las más efectivas y con mayor adherencia (3).

La liraglutida se ha aprobado para el tratamiento de la obesidad, su mecanismo de acción consiste en ser un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada, el cual es una hormona incretina que disminuye los niveles de glucosa en sangre al estimular la liberación de insulina por parte de las células beta-pancreáticas, reduciendo así el vaciamiento gástrico, la ingesta de alimentos y el peso corporal debido a su acción mixta a nivel del sistema nervioso central y retraso del vaciamiento gástrico (8, 10).

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad del manejo con liraglutida asociada a ejercicio y dieta cetogénica en pacientes con pérdida de peso inadecuada (< 20% del peso corporal) posterior a manga gástrica.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio: serie de casos

**Metodología y análisis de resultados:** se realizó un seguimiento durante el primer semestre del 2019 en una institución de salud privada ubicada en Santiago de Cali, donde se llevó a cabo la evaluación de peso en 18 pacientes que formaban parte de la consulta especializada de Endocrinología y que habían sido sometidos a manga gástrica en esta misma institución, pero que luego de dos años del procedimiento quirúrgico presentaron una pérdida de peso inadecuada

(< 20% de pérdida respecto al peso inicial), tomando este como único criterio de selección. A la totalidad de los pacientes que cumplieran con esta pauta se les sometió a las siguientes intervenciones durante 24 semanas:

1. **Dieta cetogénica:** semanas 1-8 hasta 20 gr carbohidratos, semanas 8-16 de 20 a 50 gr carbohidratos y semanas 16-24 de 50 a 100 gr carbohidratos.
2. **Liraglutida dosis ascendente:** 0,6 mg/sc/día primera semana, 1,2 mg/sc/día segunda semana, 1,8 mg sc/día tercera semana y 3,0 mg sc/día hasta la semana 24.
3. **Ejercicio:** 150 minutos/semana y pesas dos veces/semana 1,5 a 2 horas.

Se evaluaron tres momentos: al inicio del tratamiento, semana 12 y semana 24. Los datos fueron consignados en un formato de Excel y se analizaron en el programa estadístico SPSS versión 26. Para las variables cuantitativas se calculó el promedio y la desviación estándar y para las cualitativas se realizaron tablas de frecuencias (absolutas y relativas), la comparación entre los tres momentos se realizó utilizando el estadístico de Friedman (Anova no paramétrico para comparación de medianas de grupos dependientes); adicionalmente se elaboró un diagrama de cajas que ilustró los cambios presentados en el peso durante el periodo de estudio.

Para identificar diferencias estadísticas entre dos momentos se utilizó prueba de rangos con signo de Wilcoxon y la significancia estadística se estableció a un nivel de 0,005.

## Resultados

Se incluyó a 18 pacientes con una pérdida inadecuada de peso posterior a dos años de la intervención quirúrgica (manga gástrica), las características de los pacientes se observan en la tabla 1. Con evidencia de que hay una mayor frecuencia de pérdida inadecuada de peso en los hombres (55,6% vs. 44,4%). Adicionalmente, se encontró una pérdida inadecuada de peso del 22,2% en pacientes con antecedente de diabetes *mellitus* y del 55,6% en aquellos que tienen historia de hipertensión arterial (figura 1).

El peso prequirúrgico promedio fue de 96 kg, con un mínimo de 69 kg y máximo de 100 kg. Después de 24 meses de tratamiento con liraglutida, se observó un porcentaje de pérdida de peso del 6 al 13%, comparado con el peso mínimo posoperatorio y del 18 al 26% al compararlo con el peso prequirúrgico (tabla 2).

La media de pérdida de peso posquirúrgico fue de 14,22 kg, es decir, un 14,83% respecto al peso inicial. A las 24 semanas de seguimiento, la pérdida de peso posintervención promedio fue del 22,22% que corresponde a 21,27 kg con las dos intervenciones, tanto quirúrgica como farmacológica (manga gástrica y liraglutida),

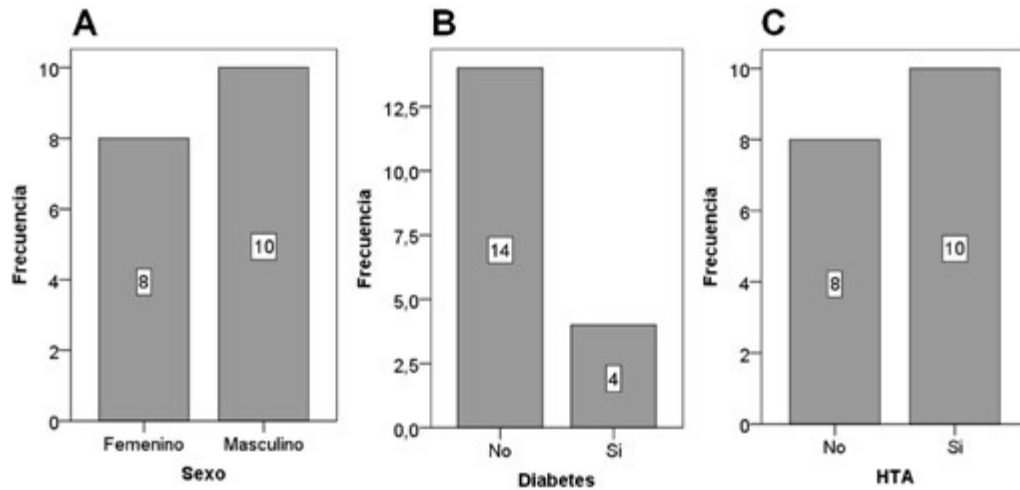
**Tabla 1.** Características de los pacientes intervenidos con manga gástrica y con pérdida inadecuada de peso

Variable cualitativa		n = 18	%
Sexo	Femenino	8	44,4%
	Masculino	10	55,6%
Diabetes	No	14	77,8%
	Sí	4	22,2%
HTA	No	8	44,4%
	Sí	10	55,6%
Variable cuantitativa		Mediana	(Q1 - Q3)
Edad		54	(40 - 61)
Peso inicial		94,5	(87 - 102)
Peso (kg) Inicial POP		80,5	(74 - 89)
% pérdida de peso POP (sin liraglutida)		15,4	(12,3 - 17,0)
Peso (kg) Semana 12		75,5	(69 - 80)
Peso (kg) Semana 24		73,5	(69 - 80)
% pérdida de peso 1		8,1	(7,04 - 10,11)
% pérdida de peso 2		22,4	(21,05 - 24)

**Notas aclaratorias:** 1: % pérdida de peso luego de 24 semanas con liraglutida (según peso mínimo POP).

2: % pérdida de peso luego de manejo con liraglutida (según peso prequirúrgico).

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 1.** Frecuencia de pérdida de peso inadecuada posterior a manga gástrica según: (A) sexo, (B) antecedente de diabetes *mellitus* y (C) antecedente de hipertensión arterial

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Descripción de peso inicial o prequirúrgico y en seguimiento en semanas 0, 12 y 24 de manejo con liraglutida

Estadísticos descriptivos	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Peso inicial	82	116	96	10,677
Semana 0 (peso mínimo POP)	69	100	81,78	9,496
% pérdida de peso POP (sin liraglutida)	11,22	18,97	14,8319	2,50467
Peso a la semana 12	63	93	76,22	8,775
Peso a la semana 24	60	93	74,72	9,074
% pérdida de peso luego de 24 semanas con liraglutida (según peso mínimo POP)	6,67	13,04	8,6644	1,8664
% pérdida de peso luego de manejo con liraglutida (según peso prequirúrgico)	18,09	26,83	22,2225	2,43927

Fuente: elaboración propia.

con una diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el peso prequirúrgico ( $P < 0,0025$ ) y una pérdida de peso de 7,05 kg

(8,66%) en pacientes con pérdida de peso inadecuado posterior a 24 meses de tratamiento con liraglutida ( $P < 0,002$ ) (figura 2).

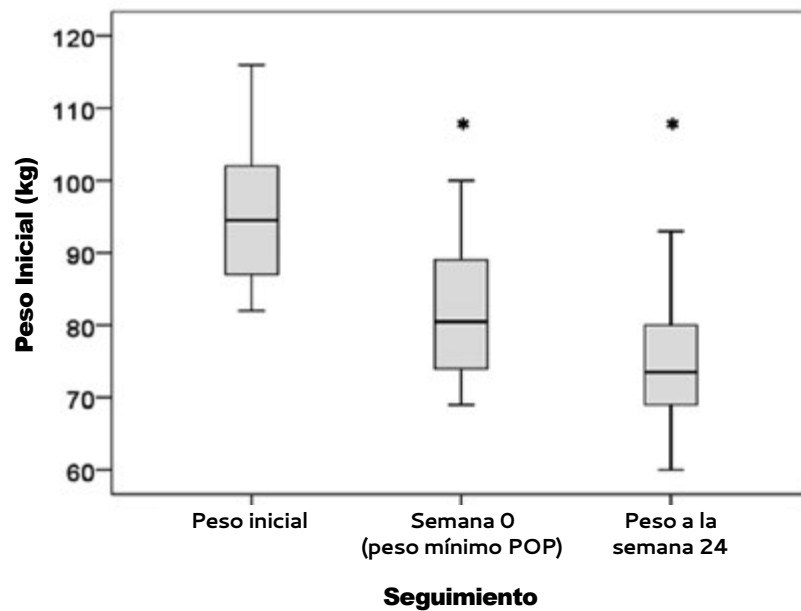
**Tabla 3.** Datos específicos de las variables medidas en los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Diabetes	HTA	Peso inicial	Peso (kg) inicial POP	% pérdida de peso POP (sin liraglutida)	Peso (kg) a la semana 12	Peso (kg) a la semana 24	% pérdida de peso 1	% pérdida de peso 2
1	46	Femenino	No	Sí	94	83	11,70%	78	77	7,23%	18,09%
2	61	Masculino	No	No	102	90	11,76%	80	80	11,11%	21,57%
3	56	Masculino	Sí	Sí	95	80	15,79%	74	72	10,00%	24,21%
4	64	Masculino	No	No	98	87	11,22%	80	80	8,05%	18,37%
5	38	Femenino	No	Sí	86	71	17,44%	68	66	7,04%	23,26%
6	42	Masculino	No	Sí	116	98	15,52%	92	90	8,16%	22,41%
7	55	Femenino	No	No	85	72	15,29%	66	64	11,11%	24,71%
8	62	Masculino	Sí	Sí	90	74	17,78%	69	69	6,76%	23,33%
9	47	Femenino	No	No	87	77	11,49%	71	70	9,09%	19,54%
10	38	Masculino	No	No	102	89	12,75%	83	80	10,11%	21,57%
11	68	Femenino	Sí	Sí	116	94	18,97%	88	87	7,45%	25,00%
12	39	Masculino	No	No	82	69	15,85%	63	60	13,04%	26,83%
13	57	Femenino	No	No	90	78	13,33%	71	70	10,26%	22,22%
14	66	Masculino	No	Sí	100	83	17,00%	79	76	8,43%	24,00%
15	31	Femenino	No	No	91	75	17,58%	73	70	6,67%	23,08%
16	52	Masculino	No	Sí	85	71	16,47%	67	66	7,04%	22,35%
17	40	Masculino	No	Sí	95	81	14,74%	77	75	7,41%	21,05%
18	59	Femenino	Sí	Sí	114	100	12,28%	93	93	7,00%	18,42%

**Notas aclaratorias:** 1: % pérdida de peso luego de 24 semanas con liraglutida (según peso mínimo POP).

2: % pérdida de peso luego de manejo con liraglutida (según peso prequirúrgico).

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 2.** Tendencia de pérdida de peso posquirúrgico y posterior a 24 semanas de tratamiento con liraglutida

**Nota aclaratoria:** (\*)  $P < 0,005$

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

La obesidad es una enfermedad cuya incidencia se ha duplicado en los últimos 30 años, se estima que para el 2025 su prevalencia a nivel mundial alcance el 18% para los hombres y más del 21% para las mujeres (11), el sobrepeso se define como un índice de masa corporal (IMC) de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> y la obesidad como un IMC de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (12).

Esta patología es uno de los principales factores que contribuyen a múltiples condiciones adversas como hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cerebrovascular, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad coronaria, de la vesícula biliar, apnea del sueño y ciertos tipos de cáncer, entre otras (8, 11, 12), con un impacto psicosocial importante e implicaciones económicas sustanciales en salud pública (12).

Por este motivo, se resalta la importancia del desarrollo de estrategias e intervenciones para la disminución de peso (8, 9), las intervenciones inician en pacientes con IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> con

la asesoría en cambios en el estilo de vida (2), si bien la cirugía bariátrica ha demostrado ser una opción exitosa para el tratamiento de la obesidad en pacientes con IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> asociado a una comorbilidad (8, 12), existe la necesidad de alternativas menos invasivas (8, 9), entre estas, el tratamiento con liraglutida ha demostrado ser eficaz y es aceptado por la FDA para la reducción y el mantenimiento del peso perdido luego de una intervención quirúrgica (8).

La liraglutida es un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada, clasificada como una hormona incretina porque disminuye los niveles de glucosa en sangre al estimular la liberación de insulina por parte de las células beta-pancreáticas posterior a su ingesta (9, 11) y aprobada para el tratamiento de la obesidad, ya que es eficaz para controlar la glucosa en sangre y porque también suprime la secreción de glucagón (11). Su mecanismo de acción para la pérdida de peso es mixto, ya que regula el apetito a nivel del sistema nervioso central, específicamente en los



núcleos arcuato, eminencia media, paraventricular y supraóptico; por otro lado, retrasa el vaciamiento gástrico, causando mayor saciedad (9).

En un estudio retrospectivo realizado en Canadá, se incluyeron 33 pacientes entre los 18 y 65 años con indicaciones para manejo farmacológico con liraglutida 3,0 mg/día SC. Se tomaron como indicaciones de inicio de manejo farmacológico a pacientes que cumplieran con criterio de recidiva (> 10% de ganancia de peso (del peso más bajo posquirúrgico), pérdida de peso inadecuada (< 20% de pérdida de peso desde el primer peso prequirúrgico) y meseta (paciente que desea una mayor pérdida de peso, pero no encaja en ninguna de las otras dos categorías). Se encontró que 20 pacientes cumplieron los requisitos y se realizó seguimiento de estos con medidas de IMC a las semanas 16 y 28, luego de iniciar manejo farmacológico. Se encontró entonces una disminución de peso significativa en los pacientes durante un periodo de siete meses y se reportaron efectos adversos gastrointestinales, de predominio náuseas (37,9%), sin embargo, ningún paciente tuvo que suspender el medicamento durante el estudio.

Existen diferentes situaciones médicas en las que se encuentra indicado el tratamiento quirúrgico de la obesidad, los criterios específicos fueron definidos desde 1991 en el panel de consenso de los Institutos Nacionales de Salud, indicando que la cirugía bariátrica es acertada en pacientes con índice de masa corporal (IMC; kg/m<sup>2</sup>) > 40 o con IMC entre 35–40 con condiciones comórbidas asociadas; sin embargo, el uso de terapias farmacológicas adicionales deben ser consideradas cuando no se logra una pérdida adecuada de peso posterior a un procedimiento quirúrgico. La liraglutida se ha considerado como una opción válida y efectiva incluso como posible reemplazo de opciones más invasivas para el manejo de la obesidad como la cirugía bariátrica (16).

Existen numerosos estudios que comprueban que la asociación de la cirugía bariátrica (particularmente la manga gástrica) a liraglutida (durante el periodo del posoperatorio) en pacientes con obesidad, se ha convertido en

un método eficaz para potenciar la pérdida de peso, incluso en pacientes con pérdida de peso inadecuada o con reganancia de peso posquirúrgico (16).

En un estudio retrospectivo con 52 pacientes, publicado en el Johns Hopkins Medical Institute en el año 2020 (14), se recolectaron datos de pacientes que se les realizaría el procedimiento de manga gástrica, a los cuales se les ofreció manejo con liraglutida (n = 26) durante cinco meses posoperatorio y se comparó la información con los pacientes que se sometieron al mismo procedimiento pero que no recibieron manejo farmacológico asociado (n = 26). Se encontró una mayor pérdida de peso estadísticamente significativa en los pacientes que habían utilizado liraglutida (24,72 +/- 2,12% versus 20,51 +/- 1,68% (p < 0,0001) a los 12 meses posquirúrgico.

Incluso, en estudios en los que se ha comparado liraglutida (n = 12) con placebo (n = 11) en pacientes que han sido sometidos a manga gástrica (15), se ha encontrado que a dosis inicial de 0,6 mg/día, que se incrementa gradualmente hasta llegar a 3,0 mg/día durante seis meses posoperatorio, hubo pérdida de peso estadísticamente significativa a las 24 semanas (p = 0,043). Además, todos los pacientes con diabetes y prediabetes tuvieron resolución de la disglucemia, comparado con el 50% de mejoría en el grupo del placebo. De manera que la liraglutida ha demostrado ser un complemento valioso y eficaz que aumenta significativamente la pérdida de peso en pacientes obesos llevados a manga gástrica.

## Conclusión

En el presente estudio se puede sugerir el efecto benéfico del uso de tratamiento farmacológico asociado a dieta cetogénica y plan de ejercicio, en pacientes con pérdida inadecuada de peso posterior al manejo quirúrgico de la obesidad, encontrando una media de pérdida de peso posoperatorio a las 24 semanas de seguimiento de 21,27 kg con las tres intervenciones ya descritas en la población estudiada, con una diferencia que fue estadísticamente significativa al compararlo con el peso prequirúrgico.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores de la presente investigación declaran que no existen fuentes de financiación.

## Conflictos de interés

Los autores de la presente investigación declaran que no existen conflictos de intereses que puedan afectar el contenido, los resultados o las conclusiones del artículo.

## Referencias

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 105: Bariatric Surgery and Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1405–13. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181ac0544>
- [2] Organización Mundial de la Salud [sitio virtual]. Obesidad y sobrepeso; 2019 [citado 2019 jul. 21]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [3] Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, *et al.* Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity Released “Practical Recommendations for the Post-Bariatric Surgery Medical Management”. *Obes Surg.* 2018 jul. 1;28(7):2117–21. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3283-z>
- [4] Minsalud [sitio virtual]. Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN). Minsalud; 2019 [citado 2019, jul. 21]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/encuesta-nacional-de-situacion-nutricional-ensin.aspx>
- [5] Dagan SS, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Sandbank GK, *et al.* Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: Clinical practice. *Adv Nutr.* 2017;8:382–94. <https://doi.org/10.3945/an.116.014258>
- [6] Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, *et al.* Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016 abr. 2;387(10026):1377–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
- [7] Farha J, McGowan C, Hedjoudje A, Itani MI, Abbarh S, Simsek C, *et al.* Endoscopic sleeve gastropasty: Suturing the gastric fundus does not confer benefit. *Endoscopy.* 2021 jul. 1;53(7):727–31. <https://doi.org/10.1055/a-1236-9347>
- [8] Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR Plus.* 2018;2(3):121–33. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10048>
- [9] Halawi H, Khemani D, Eckert D, O’Neill J, Kadouh H, Grothe K, *et al.* Effects of liraglutide on weight, satiety, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 dic. 1;2(12):890–9. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30285-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30285-6)
- [10] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation.* 2014; 129(25):S102–38. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
- [11] Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020 my. 28;382(22):2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
- [12] Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: A review of the data so far. *Drug Des Dev Ther.* 2015;9:1867–75. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S58459>
- [13] Pajeccki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, Cleve RD, Santo MA. Short-term use of

- liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(3):191–5. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912013000300005>
- [14] Thakur U, Bhansali A, Gupta R, Rastogi A. Liraglutide Augments Weight Loss After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Control Study. *Obes Surg.* 2021 en. 1;31(1):84–92. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04850-4>
- [15] Webb DL, Abrahamsson N, Sundbom M, Hellström PM. Bariatric surgery—time to replace with GLP-1? *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:635–40. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1293154>
- [16] Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RA. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes.* 2019 ag.;9(4). <https://doi.org/10.1111/cob.12323>

Artículo original

## Frecuencia de la hipofosfatemia en la población infantil de la subred integrada de los servicios de salud del suroccidente de Bogotá entre el 2018 y el 2020

Vladimir González López <sup>1</sup>, Erika Torrijos Castañeda  <sup>2</sup>, Andrea Escobar Patrón <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Subred del suroccidente de Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital El Tintal, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** González-López V, Torrijos-Castañeda E, Escobar-Patrón A. Frecuencia de la hipofosfatemia en la población infantil de la subred integrada de los servicios de salud del suroccidente de Bogotá entre el 2018 y el 2020. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e704. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.704>

Recibido: 21/Noviembre/2021

Aceptado: 25/Abril/2022

Publicado: 19/Julio/2022

### Resumen

**Contexto:** la fosfatasa alcalina está involucrada en procesos orgánicos indispensables para la supervivencia y aunque se conoce la significancia patológica de su elevación, las implicaciones clínicas de sus bajos niveles son poco reconocidas en la práctica clínica diaria, a pesar de que su asociación se encuentra descrita con diferentes entidades clínicas como lo son: desnutrición, hipotiroidismo, anemia, enfermedades de depósito hepático e incluso errores innatos del metabolismo como lo es la hipofosfatemia.

**Objetivo:** el propósito de este estudio es determinar la frecuencia de la hipofosfatemia en la población infantil menor de 18 años en la subred del suroccidente de Bogotá entre los años 2018 y 2020 y describir sus características demográficas y clínicas.

**Metodología:** estudio observacional de corte transversal que analizó 1062 historias clínicas correspondientes a las FAL en menores de 18 años en un periodo de dos años.


**Resultados:** la frecuencia de hipofosfatemia fue de 4,3% con un IC de 95% (3,1%-5,6%), en el sexo femenino fue de 3,5% y en el masculino de 5,4%, con una P de 0,124. El grupo etario afectado fueron los menores de 10 años, con una frecuencia del 10%. Los principales diagnósticos relacionados con hipofosfatemia fueron desnutrición, talla baja y alteraciones de la función renal.

**Conclusiones:** la hipofosfatemia tiene una frecuencia baja en nuestra población pediátrica, lo cual se correlaciona con estudios realizados internacionalmente. Los diagnósticos principales relacionados con hipofosfatemia son concordantes con los descritos en la literatura, como son la desnutrición y la talla baja. A pesar de que la hipofosfatemia es rara, en nuestra población se diagnosticó un caso y existe otro caso sospechoso.

**Palabras clave:** fosfatasa alcalina, hipofosfatemia, hipofosfatemia, talla baja, desnutrición, mineralización ósea.

### Destacados

- Este es el primer estudio de frecuencia de hipofosfatemia en población pediátrica de Bogotá.
- Hay entidades clínicas posiblemente relacionadas con hipofosfatemia infantil en un hospital público de Bogotá.
- Se establece una distribución de frecuencia de hipofosfatemia por sexo y edad, en población infantil, de un hospital público de Bogotá.

 **Correspondencia:** Erika Torrijos Castañeda, calle 10#86-58, Hospital El Tintal, Bogotá, Colombia.

Correo-e: [u15900413@unimilitar.edu.co](mailto:u15900413@unimilitar.edu.co)

## Frequency of hypophosphatasemia in the child population of the integrated subnet of the southwestern health services of Bogotá between 2018 and 2020

### Abstract

**Background:** Alkaline phosphatase is involved in essential organic processes for survival; Although the pathological significance of its elevation is known, the clinical implications of its low levels are little recognized in daily clinical practice, despite the fact that its association with different clinical entities has been described, such as: malnutrition, hypothyroidism, anemia, chronic diseases. liver deposition and even inborn errors of metabolism such as hypophosphatasia.

**Purpose:** The purpose of this study is to determine the frequency of hypophosphatasemia in the child population under 18 years of age in the southwestern subnetwork of Bogotá between 2018 and 2020 and to describe its demographic and clinical characteristics.

**Methodology:** Observational, cross-sectional study that analyzed 1062 medical records corresponding to FAL in children under 18 years of age over a two-year period.

**Results:** The frequency of hypophosphatasemia was 4.3% with a 95% CI (3.1%–5.6%). In females it was 3.5% and in males 5.4%, with a P of 0.124. The age group affected was those under 10 years of age, with a frequency of 10%. The main diagnoses related to hypophosphatasemia were malnutrition, short stature, and impaired renal function.

**Conclusions:** Hypophosphatasemia has a low frequency in our pediatric population, which correlates with studies carried out internationally. The main diagnoses related to hypophosphatasemia are consistent with those described in the literature, such as malnutrition and short stature. Although hypophosphatasia is rare, one case was diagnosed in our population and there is one suspected case.

**Keywords:** alkaline phosphatase, hypophosphatasemia, hypophosphatasia, short stature, malnutrition, bone mineralization.

### Highlights

- This is the first study of the frequency of hypophosphatasemia in the pediatric population of Bogotá.
- There are clinical entities possibly related to infantile hypophosphatasemia in a public hospital in Bogotá.
- A frequency distribution of hypophosphatasemia by sex and age is established in the pediatric population of a public hospital in Bogotá.

### Introducción

La fosfatasa alcalina (FAL) hace parte de una gran familia de enzimas diméricas, confinadas a la superficie celular en forma de glicoproteína unida a la membrana de múltiples tipos celulares (procariotas y eucariotas), ampliamente distribuida en la naturaleza, a excepción de algunas plantas. Esta hidroliza ésteres de monofosfato a un pH alto con la liberación de fosfato inorgánico y, en los humanos, puede clasificarse en al menos cuatro isoformas específicas de tejido: placentaria, intestinal, hígado/hueso/riñón y la de células germinales, al menos las primeras tres son completamente indistinguibles por métodos estructurales, bioquímicos o inmunológicos (1, 2).

La FAL está codificada por una familia de cuatro genes en tres loci diferentes. Dos

loci (ALPI y ALPP) en 2q37.1 codifican tres isoenzimas específicas de tejido (intestinal, placentaria y células germinales), y un locus (ALPL) en 1p36.12 codifica la FAL más abundante, llamada inespecífica tisular (TNSALP) y se expresa en el hueso, el hígado y el riñón, y también en el SNC, fibroblastos y otros tipos de células (1, 2, 3).

Su isoforma inespecífica de tejido (TNSALP) es de gran importancia, ya que se reconoce que cumple una función fundamental en el proceso de mineralización ósea y, aunque no es el único factor involucrado en este importante proceso, su deficiencia puede causar una desregulación en la formación normal de hueso en los niños, lo cual ha suscitado mayor interés clínico de forma reciente (2, 3).



A menudo, esta forma parte de la batería diagnóstica de múltiples patologías en las que se encuentra elevada y que puede corresponderse con alteraciones en múltiples sistemas, lo que le confiere su característica ubicua; sin embargo, no existe esta misma claridad al abordar un paciente que se comporta con niveles bajos, a lo cual se denomina: hipofosfatase (3, 4).

La hipofosfatase se describe cada vez con mayor frecuencia, tanto en pacientes adultos como en la población pediátrica. Se han realizado estudios internacionales que, si bien indican una posible frecuencia de presentación en alrededor del 1%, esta estimación se correlaciona con el desconocimiento de este hallazgo como una condición anormal y la subestimación de sus implicaciones clínicas y fisiopatológicas, por

lo que existe una descripción insuficiente en la literatura actual y no se cuenta con información clara con respecto a esto (6, 7).

Actualmente, se han asociado condiciones y patologías multisistémicas que cursan con niveles bajos de FAL, lo cual se encuentra mejor tipificado en los adultos, en quienes se describen comorbilidades como hipotiroidismo, traumas, cirugías mayores, neoplasias y enfermedad de Cushing (3, 5); sin embargo, en la población pediátrica se desconoce como un hallazgo de alerta que puede implicar incluso la presencia de un error innato del metabolismo, por lo cual es fundamental que los profesionales de la salud estén sensibilizados en su detección oportuna, reconociendo los valores normales que han sido determinados para cada rango de edad, agrupados en diferentes categorías como lo muestra la tabla 1.

**Tabla 1.** Valores de referencia de fosfatasa alcalina en U/L para pacientes menores de 18 años

Rango de edad	Mujeres	Hombres
0-14 días	90 - 273	90 - 273
15 días a < 1 año	134-518	134-518
1 a < 10 años	156-369	156 - 369
10 a < 13 años	141-460	141-460
13 a < 15 años	62 -280	127 -517
15 a < 17 años	54 -128	89- 365
17 a < 19 años	48 - 95	59-164

**Fuente:** elaboración propia con adaptaciones de (4).

Nuestro principal interés con este estudio es informar sobre la frecuencia de los niveles bajos de FAL, ya que no solo los niveles altos nos deben alertar, sino también los bajos, dado que estos pueden denotar la presencia de condiciones patológicas subyacentes, cuya detección temprana

y seguimiento impactan de forma positiva en el paciente. Por otro lado, con el desarrollo del estudio se busca aportar a la epidemiología local, ya que no existen datos actualmente disponibles en Colombia.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo corte transversal que incluyó a todos los pacientes a quienes les tomaron FAL entre el 01 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2020, menores de 18 años que consultaron a la subred integrada de servicios de salud del suroccidente ESE, incluyendo atención por urgencias, hospitalización, cuidados intensivos y ambulatoria. Las variables que se midieron en el estudio fueron: edad, género, diagnóstico principal y asociado mediante CIE-10, nivel de fosfatasa alcalina, peso al nacer y nivel socioeconómico.

Para lograr estimar la frecuencia, se tuvieron en cuenta todos los resultados de FAL reportados en el laboratorio de la subred del suroccidente ESE entre los años 2018 y 2020 en menores de 18 años, excluyéndose las historias clínicas relacionadas de las que no se pudieran extraer todas las variables indicadas. Toda la información se registró, almacenó y se recuperó mediante el uso de una matriz de datos especialmente diseñada para este estudio. Los datos recolectados se resumieron para el análisis descriptivo por medio de tablas y los datos se agruparon teniendo en cuenta las características demográficas y basales, las medidas de seguimiento, la clasificación de la enfermedad y las pautas de tratamiento.

Las variables cuantitativas se analizaron mediante medianas de frecuencia, tendencia central y dispersión; y los datos categóricos mediante proporciones (prevalencia de punto).

Los supuestos de distribución normal en las variables de razón fueron evaluados con el test no paramétrico de Shapiro-Wilk. Los análisis bivariados entre variables categóricas se realizaron con el estadístico de Chi<sup>2</sup> para independencia en tablas de 2x2. Cuando no se cumplieron los supuestos para el cálculo del estadístico de Chi<sup>2</sup> se utilizó la prueba exacta de Fisher.

La comparación de peso al nacer con respecto a la presencia o no de FAL baja o alta, se realizó a través de la U de Mann-Whitney. En el contraste de hipótesis se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron con el software licenciado Stata V.14.0 y SPSS versión 22.

## Resultados

Se encontraron un total de 1076 pacientes, de los cuales se excluyó a 14 pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión, para un total de 1062 pacientes analizados.

La mayoría perteneció al género femenino, correspondiendo a un 51,6% (548), siendo el 46,9% (498) del género masculino y en un 1,5% (16) de los casos no se encontró registro de este punto en la historia clínica. La edad promedio fue de 89 meses, con una desviación estándar de  $\pm 85$  meses y de acuerdo con la información suministrada en el registro de los pacientes, el 99,7% (1059) pertenecen a un nivel socioeconómico bajo, entendido como grupo A y B del Sisbén IV (tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de FAL con respecto al sexo

Parámetro		Valor absoluto	Porcentaje	Intervalo de confianza
Sexo	No definido	16	1,5	0,8-2,2
	Masculino	498	46,9	43,9-49,9
	Femenino	548	51,6	48,6-54,6

<b>Fosfatasa baja</b>	Ausencia	1016	95,7	94,4-96,9
	Presencia	46	4,3	3,1-5,6
<b>Fosfatasa alta</b>	Ausencia	635	59,8	56,8-62,7
	Presencia	427	40,2	37,3-43,2
<b>Fosfatasa normal</b>	Ausencia	589	55,5	52,5-58,5
	Presencia	473	44,5	41,5-47,5
<b>Bajo peso al nacer</b>	Ausencia	180	16,9	14,7-19,2
	Presencia	347	32,7	29,9-35,5
	No informado	535	50,4	47,4-53,4
<b>Bajo nivel socioeconómico</b>	Bajo	1059	99,7	99,4-100,0
	No informado	3	0,3	0,0-0,6

**Fuente:** elaboración propia.

La frecuencia de hipofosfatasemia fue de 4,3% con un IC de 95% (3,1%-5,6%). La frecuencia calculada para niveles de fosfatasa alcalina elevados fue de 40,2%, con un IC de 95% (37,3%-43,2%) y la frecuencia para niveles de fosfatasa alcalina normales en las muestras tomadas fue de 44,5% con un IC de 95%.

En cuanto a la frecuencia por género se pudo determinar que los niveles bajos de fosfatasa alcalina para el sexo femenino fueron de 3,5% y en el masculino de 5,4%, con una P de 0,124. Se realizó un cálculo de frecuencia también en niveles elevados de fosfatasa alcalina, encontrando para el sexo masculino un porcentaje de 36,5% y para el femenino de 43,4% con una P de 0,023.

Para realizar el estudio de frecuencia de niveles de fosfatasa alcalina desglosada por edad se agruparon los pacientes en las categorías que se tienen en cuenta en la tabla de valores de referencia, tomados del estudio realizado por Colantonio *et al.* (4), que se describieron

previamente en detalle en la tabla 1, siendo más frecuente la hipofosfatasemia en los menores de 10 años de vida, con un valor correspondiente al 10% (tabla 3); mientras que para los niveles de fosfatasa alcalina alta se encontró la mayor frecuencia en el grupo de los 0 a los 30 días de vida, con un porcentaje de 75,6% y, finalmente, los niveles normales fueron más frecuentes en el grupo cuyas edades estaban comprendidas entre 10 años y menores de 13 años, con un porcentaje de 85,4%.

Los principales diagnósticos relacionados con hipofosfatasemia fueron: desnutrición severa, talla baja, prematuridad, desnutrición moderada e insuficiencia renal (tabla 4). Finalmente, en los pacientes analizados se determinó que el 32% de ellos presentó bajo peso al nacer con un IC entre 29,9% y 35,5%, definido como el criterio establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es decir, peso inferior a 2500 gramos.

**Tabla 3.** Distribución de FAL por edad

Categoría de edad	Niveles de Fosfatasa Alcalina					
	Baja		Normal		Alta	
1 (< 1 mes)	n.4	8,7%	n.187	77,3%	n.183	75,6%
2 (1 mes a < 1 año)	n.8	17%	n.24	30%	n.16	20%
3 (1 año a < 10 años)	n.28	60%	n.91	29,8%	n.63	20,7%
4 (10 a < 13 años)	n.4	8,7%	n.18	14,6%	n.14	11,4%
5 (13 a < 15 años)	n.2	4,3%	n.34	31,2%	n.32	29,4%
6 (15 a < 18 años)	n.0	0,0%	n.119	58,6%	n.119	58,6%

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 4.** Principales diagnósticos relacionados con hipofosfatasaemia

Diagnósticos principales relacionados con la solicitud de FAL	N	%
P073 Otros recién nacidos pretérmino	219	20,61%
R104 Dolor abdominal	218	20,53%
k359 Apendicitis aguda	39	3,67%
E343 Baja talla	34	3,20%
K808 Otras colelitiasis	33	3,11%
N390 Infección de vías urinarias	30	2,82%
E039 Hipotiroidismo	23	2,17%
E440 Desnutrición proteico-calórica moderada	22	2,07%
N179 Insuficiencia renal aguda	20	1,88%
J219 Bronquiolitis aguda	15	1,41%
N258 Función tubular alterada	14	1,32%
B150 Hepatitis A aguda	11	1,04%

**Fuente** de elaboración: propia.

## Discusión

En este estudio logramos evidenciar que la frecuencia general de hipofosfatasemia fue de 4,3% (46/1062), durante un periodo correspondiente a dos años. Queremos resaltar que fueron utilizados puntos de corte individualizados de acuerdo con la edad y el sexo, lo cual permitió hacer la determinación de anormalidad con mayor certeza.

Actualmente existe un estudio publicado en Turquía, donde se estudió la prevalencia de hipofosfatasemia que fue reportada en 0,9% al realizar la evaluación y el seguimiento de 130.430 pacientes, estableciendo sus propios puntos de corte institucionales para realizar la evaluación (10).

Los datos anteriores son congruentes con la baja frecuencia de presentación encontrada en nuestro trabajo, la pequeña variación con respecto a lo reportado internacionalmente puede ser secundaria a la divergencia en los puntos de corte tomados en cada estudio, esto específicamente con respecto al estudio de Turquía, así como diferencias genéticas entre las poblaciones e incluso diferencias en estado y hábitos nutricionales.

Se realizó un estudio similar en Argentina, el cual buscó determinar la proporción de pacientes atendidos en un intervalo de tres años, en el servicio de Endocrinología de una institución pediátrica en Buenos Aires que tenía niveles de FAL disminuidos, estableciendo arbitrariamente un corte de 100 U/L, el cual fue hallado en 938 niños y que corresponde al 18% de los pacientes estudiados, que al comparar con los valores de referencia establecidos por Colantonio *et al.* (4), reportó únicamente a 37 pacientes con niveles bajos de acuerdo a su grupo de edad (11).

A la luz de los valores individualizados por sexo y edad, se encontró una mayor frecuencia de hipofosfatasemia desde el primer año de vida hasta los menores de 10 años, esto en probable relación a la mayor presencia en este momento vital, tanto de alteraciones en el crecimiento y metabolismo óseo, como a la presencia de desnutrición infantil y comorbilidades como trastornos de la función renal que se detectan con frecuencia en

nuestra subred y que se correlaciona con la alta vulnerabilidad social de esta población.

Se encontró una frecuencia superior en el sexo masculino, sin embargo, por muy poca diferencia con su contraparte, por lo cual consideramos que no existe un argumento estadísticamente significativo para establecer una asociación entre un género en particular y los niveles bajos de FAL.

Se pudo concluir, además, que la frecuencia calculada de niveles de fosfatasa alcalina altos fueron de 43,4%, con una distribución de género superior para el sexo femenino y con una frecuencia individual por categoría de edad mayor para el grupo de menores de un año, esto explicado por la alta prevalencia de recién nacidos pretérmino atendidos en la subred y su relación con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabólica ósea, como lo son el bajo peso al nacer (como se describe en nuestro estudio) y la sepsis neonatal.

## Conclusión

Recomendamos siempre al personal de salud tener claridad sobre los valores correspondientes al límite inferior de la FAL, discriminado por edad y género para un adecuado diagnóstico de hipofosfatasemia y sus posibles implicaciones clínicas.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no han recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- [1] Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline Phosphatase: An Overview. *Int J Clin Biochem Res.* 2013;29(3):269–78. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y>

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



- [2] Khan A, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, Van Uum S, *et al.* Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporosis Int.* 2019;30(9):1713–22. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04921-y>
- [3] Bayramli R, Cevlik T, Guran T, Atay Z, Bas S, Haklar G, *et al.* Clinical Significance of Hypophosphatasemia in Children. *Calcif Tissue Int.* 2020 jun.;106(6):608–15. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00677-4>
- [4] Colantonio D, Kyriakopoulou L, Chan M, Daly C, Brinc D, Venner A, *et al.* Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children. *Clin Chem.* 2012;58(5):854–68. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741>
- [5] Estey M, Cohen A, Colantonio D, Chan M, Marvasti T, Randell E, *et al.* CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem.* 2013;46(13–14):1197–219. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001>
- [6] Rathbun J. Hypophosphatasia. *Am J Dis Child.* 1948;75(6):822. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1948.02030020840003>
- [7] Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio J, Gómez-Gerique J, Ruiz Pérez V, Heath K, *et al.* Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med.* 2016;29:40–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.019>
- [8] Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;380–8.
- [9] Whyte MP. Molecular diagnosis of hypophosphatasia and differential diagnosis by targeted Next Generation Sequencing Hypophosphatasia and the Role of Alkaline Phosphatase in Skeletal Mineralization. *Endocr Rev.* 1994;4:439–61. <https://doi.org/10.1210/er.15.4.439>
- [10] Saraff V, Narayanan V, Lawson A, Shaw N, Preece M, Högl W. A Diagnostic Algorithm for Children with Low Alkaline Phosphatase Activities: Lessons Learned from Laboratory Screening for Hypophosphatasia. *J Pediatr.* 2016;172:181–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.045>
- [11] Rodríguez M, Hamilton I. Niveles bajos de fosfatasa alcalina en niños, Revisión retrospectiva. *Rev Hosp Niños (Buenos Aires).* 2018;60(270):236–43.

Artículo original

## Impacto del ejercicio en la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1: usuarios de sistema híbrido de asa cerrada con uso de objetivo temporal

Ana María Gómez <sup>1,2</sup>, Diana Cristina Henao <sup>1,2</sup>, Sofía Robledo <sup>2</sup>, Richard Buendía <sup>3</sup>,  
Pablo Jaramillo <sup>1,2</sup>, Oscar Mauricio Muñoz Velandia <sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Colsubsidio, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Gómez AM, Henao DC, Robledo S, Buendía R, Jaramillo P, Muñoz-Velandia OM. Impacto del ejercicio en la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1, usuarios de sistema híbrido de asa cerrada con uso de objetivo temporal. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e721. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.721>

Recibido: 28/Enero/2022

Aceptado: 12/Junio/2022

Publicado: 09/Agosto/2022

### Resumen

**Contexto:** el consenso sobre el manejo del ejercicio para los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) no incluye recomendaciones para pacientes usuarios de sistemas híbridos de asa cerrada (SHAC).


**Objetivo:** describir en pacientes con DM1, usuarios de SHAC con uso de objetivo temporal, el comportamiento de la glucosa intersticial durante ejercicio aeróbico (EA) y de resistencia (ER).

**Metodología:** estudio piloto descriptivo en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años tratados con SHAC. Se registraron datos demográficos basales y se programaron sesiones de actividad física de EA de intensidad moderada y ER de acuerdo con las recomendaciones del consenso. En ambas sesiones se indicó uso del objetivo temporal 60 minutos antes y medir la glucosa capilar durante la actividad física (basal, 15, 30, 45 y 60 minutos). Al finalizar las sesiones de ejercicio se descargaron los datos del dispositivo.

**Resultados:** se incluyeron 10 pacientes (80% mujeres, edad promedio  $41,1 \pm 11,8$  años) con TIR entre 70–180 mg/dl > 90%. Durante el EA, el promedio de glucosa basal, 15, 30, 45 y 60 minutos fue de  $147,1 \pm 24,1$  mg/dl,  $131,4 \pm 15,5$  mg/dl,  $131,4 \pm 15,5$  mg/dl,  $107,9 \pm 17$  mg/dl y  $101,3 \pm 19,5$  mg/dl,  $p < 0,05$ , respectivamente. Durante el ER no se observaron cambios significativos con respecto a la glucosa basal y 36 horas posterior a la actividad física se presentaron 2,75 eventos de hipoglucemia nivel 1, sin hipoglucemia severa.

### Destacados

- La actividad física (AF) en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) favorece la variabilidad glucémica e incrementa el riesgo de hipoglucemia severa.
- En usuarios de sistema híbrido de asa cerrada (SHAC) se recomienda el uso de un objetivo temporal (OT) durante la AF, sin embargo, no ha sido evaluada en estudios clínicos.
- El ejercicio aeróbico (EA) disminuye los niveles de glucosa de forma significativa, mientras que con el ejercicio de resistencia los niveles de glucosa permanecen estables.
- El uso de OT fue seguro, durante el EA se presentaron 2,75 eventos de hipoglucemia nivel 1, sin hipoglucemias severas.

 **Correspondencia:** Ana María Gómez, calle 41 #13-06, tercer piso, unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: [anagomez@javeriana.edu.co](mailto:anagomez@javeriana.edu.co)

**Conclusiones:** el EA disminuye los niveles de glucosa de forma temprana y significativa, mientras que en el ER los niveles de glucosa permanecen estables. Los datos reportados en este estudio sugieren que el uso de SCHA es seguro si se siguen las pautas del consenso y se programa el objetivo temporal.

**Palabras clave:** ejercicio aeróbico, ejercicio de resistencia, administración automática de insulina, sistema híbrido de asa cerrada, tiempo en rango, hipoglucemia.

## Impact of exercise on glucose in patients with type 1 diabetes who use a hybrid closed-loop system with the use of a temporary objective

### Abstract

**Background:** The consensus on exercise management for patients with type 1 diabetes (T1D) does not include recommendations for patients using hybrid closed loop (HCL) systems.

**Purpose:** to describe the behavior of interstitial glucose during aerobic exercise (AE) and resistance exercise (RE) in patients with T1D users of HCL systems.

**Methodology:** Observational pilot study. Patients >18 years of age treated with HCL system were included. Baseline demographic data was recorded and moderate intensity AE and RE physical activity sessions were scheduled according to the consensus recommendations. In both sessions, it was indicated to use a temporary goal 60 minutes before and to measure capillary glucose during physical activity (baseline, 15, 30, 45 and 60 minutes). At the end of the exercise sessions, the data was downloaded from the device.

**Results:** 10 patients were included (80% women, mean age 41.1±11.8 years) with an TIR between 70–180 mg/dl >90%. During EA the mean basal glucose, 15,13,45 and 60 minutes were 147.1±24.1mg/dl, 131.4±15.5mg/dl, 131.4±15.5mg/dl, 107.9±17mg/dl and 101.3±19.5mg/dl,  $p < 0.05$ , respectively. During the ER no significant changes were observed with respect to basal glucose. 36 hours after physical activity, there were 2.75 level 1 hypoglycemic events, without severe hypoglycemia.

**Conclusions:** EA lowers glucose levels early and significantly, while ER glucose levels remain stable. The data reported in this study suggest that the use of SCHA following the consensus guidelines and programming the time goal is safe.

**Keywords:** Aerobic exercise, resistance exercise, Automated Insulin Delivery, Hybrid Closed loop system, time in range, hypoglycemia.

### Highlights

- Physical activity (PA) in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) favors glycemic variability and increases the risk of severe hypoglycemia.
- In hybrid closed-loop systems (HCLs) users, the use of a temp target (TT) during PA is recommended; however, it has not been evaluated in clinical studies.
- Aerobic exercise (AE) decreases glucose levels significantly, whereas with endurance exercise glucose levels remain stable.
- The use of TT was safe, during AE there were 2.75 level 1 hypoglycemia events, with no severe hypoglycemia.

## Introducción

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 (DM1) no realizan actividad física (1). La Asociación Americana de Diabetes recomienda realizar ejercicio aeróbico o de resistencia al menos tres sesiones por semana de 60 minutos de duración (2), sin embargo, el

comportamiento de los niveles de glucosa varía de acuerdo al tipo de actividad física, intensidad, duración del ejercicio y el momento del día en el que se realiza (1, 3). Adicionalmente, la actividad física puede incrementar el riesgo de hipoglucemia (4).

El consenso sobre el manejo del ejercicio para las personas con diagnóstico de DM1 incluye objetivos de glucosa, ajustes nutricionales y de

la dosis de insulina para reducir las excursiones de glucosa relacionadas con el ejercicio (1), sin embargo, el consenso del 2017 (1) fue publicado antes de que el sistema híbrido de asa cerrada (SHAC) se encontrara disponible para uso ambulatorio y las recomendaciones publicadas en 2020 (5) no incluyeron recomendaciones específicas para usuarios de este dispositivo; por lo tanto, la información acerca del perfil glucémico de los usuarios de este dispositivo durante actividad física aeróbica y de resistencia, siguiendo estas recomendaciones, es limitada, por lo cual es importante realizar un estudio piloto para evaluar el impacto del uso de esta tecnología en la glucosa durante la actividad física, que permita generar recomendaciones en la práctica clínica.

La recomendación actual en usuarios de bomba de insulina no integrada a monitoreo continuo de glucosa es suspender la infusión y, a pesar de esto, se puede presentar hipoglucemia posterior a la actividad física. El SHAC cuenta con función de objetivo temporal diseñado para la actividad física y no ha sido evaluado.

El SHAC, a diferencia de otros dispositivos de administración automatizada de insulina, utiliza un algoritmo que modifica la insulina basal cada cinco minutos a partir de los datos del sensor de glucosa en tiempo real (niveles de glucosa intersticial, tasa de cambio, cantidad de insulina activa) y requerimientos de insulina de los últimos dos a seis días (6, 7). Recientemente, nuestro grupo publicó un estudio descriptivo mostrando mejoría del TER, disminución del tiempo en hipoglucemia y variabilidad glucémica independiente de la terapia inicial (múltiples dosis de insulina o terapia integrada a sistema de monitoreo continuo) en un programa educativo y seguimiento 100% virtual (8). El uso de esta tecnología ha demostrado mejoría de parámetros de control glucémico como incremento del tiempo en rango (TER), disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y reducción de la variabilidad glucémica en pacientes con diagnóstico de DM1 (9).

El objetivo de este estudio, es demostrar el efecto del ejercicio sobre la glucosa intersticial en un grupo de pacientes con diagnóstico de DM1, usuarios de SHAC, utilizando el objetivo temporal en un centro de excelencia de diabetes.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM1 en terapia con SHAC (MiniMed G70G, Medtronic Diabetes) en seguimiento en la unidad de Endocrinología del Hospital Universitario San Ignacio, en Bogotá, Colombia, entre marzo y julio del 2021. Los criterios de inclusión fueron: la realización de actividad física de forma regular y el uso del sensor (GUARDIAN 3, Medtronic Diabetes) mayor del 80% del tiempo, por lo menos tres meses antes al reclutamiento.

Se excluyeron pacientes en embarazo, historia de enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica, retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa severa, antecedente de cetoacidosis diabética o hipoglucemia severa tres meses antes del reclutamiento, uso de beta-bloqueadores o glucocorticoides e insuficiencia renal estadio 5. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Ignacio.

La primera valoración fue realizada de forma remota a través de Zoom Enterprise, versión de la aplicación de videoconferencia Zoom (Zoom Video Communications) siguiendo los lineamientos del programa educativo y de seguimiento de la unidad de Endocrinología (8). En esta valoración se registraron los datos demográficos, la actividad física y los parámetros de control glucémico basal. A los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión, se les envió por correo electrónico el consentimiento informado para participar en el estudio.

Las sesiones de actividad física se programaron en la mañana en ayuno para reducir el riesgo de hipoglucemia, de acuerdo con las recomendaciones del consenso (1, 3). Se indicó uso de objetivo temporal que permite establecer transitoriamente el objetivo de corrección a 150 mg/dL en lugar de 120 mg/dL, una hora antes de comenzar la actividad física en las dos sesiones de ejercicio y se verificó que la concentración de glucosa capilar se encontrara entre 120 a 180 mg/dL antes de iniciar el ejercicio (1). Si el valor de glucosa estaba por debajo de 120 mg/dl, el educador en diabetes indicaba corrección con una tableta de glucosa y confirmación con glucometría capilar 15 minutos después (1). En el caso de niveles de glucosa  $\geq$

250 mg/dL, el educador en diabetes indicaba la administración de dosis correctiva de insulina, usando la calculadora de bolo y la confirmación del nivel de glucosa 30 minutos después (1).

Para la sesión de ejercicio aeróbico de intensidad moderada, se utilizó una bicicleta estática durante 60 minutos, dividida en 4 ciclos de 15 minutos cada uno, separados por tres descansos de 5 minutos. Después de tres días, los individuos fueron programados para un ejercicio anaeróbico haciendo una rutina de peso y resistencia. Se les indicó realizar tres sesiones con 20, luego 15 y luego 10 repeticiones de lagartijas, estocadas, *twist squats* y burpees para completar 60 minutos de ejercicio. En ambas sesiones se les indicó a los pacientes medir la concentración de glucosa cada 15 minutos durante la actividad física (basal, 15, 30, 45 y 60 minutos). Al finalizar cada una de las sesiones de ejercicio se realizó la descarga de los datos del dispositivo y tanto la sesión de ejercicio anaeróbico como la de aeróbico fueron monitoreadas por un educador en diabetes y todos los pacientes tuvieron la misma secuencia. Se realizó un seguimiento durante las 36 horas posteriores a la finalización de la actividad física.

El tiempo en rango se definió como el porcentaje de mediciones entre 70 y 180 mg/dL en las 24 horas del día en el cual se programó la actividad física, de igual forma se midió el tiempo sobre el rango > 180 mg/dL y el tiempo bajo el rango < 70 mg/dL registrado en el MCG (10). Un evento de hipoglicemia nivel 1 se definió como niveles de glucosa < 70 mg/dL, nivel 2 < 54 mg/dL durante al menos 15 minutos registrado en MCG en las 24 horas del día en el cual se programó la actividad física e hipoglicemia severa como la alteración del estado neurológico o estado físico que requiere asistencia para tratar la hipoglicemia (10). El coeficiente de variación (% CV) se calculó con la desviación estándar dividida por el promedio de glucosa multiplicado por 100 y se definió la alta variabilidad glicémica en un % CV mayor a 36% (10).

Las variables demográficas se analizaron mediante medidas de tendencia central y dispersión. Una prueba de Shapiro-Wilk se utilizó para evaluar el supuesto de normalidad

y se realizó una comparación entre los niveles de glucosa basal y de glucosa durante cada intervalo de tiempo por medio de un t-pareado. Adicionalmente, se realizó t-test para comparar los datos obtenidos de cada una de las mediciones durante los ejercicios aeróbico y de resistencia.

## Resultados

Se incluyó a 10 pacientes para el análisis y sus características demográficas, clínicas y parámetros de control glucémico se resumen en la tabla 1. La edad promedio fue de  $41,1 \pm 11,8$  años con adecuado control metabólico, con tiempo en rango mayor del 90%. La principal indicación de tratamiento con SHAC fue hipoglicemia y todos los pacientes tenían adherencia mayor al 80% al sensor y al modo automático, además, aproximadamente un tercio de los pacientes tenían una percepción alterada de los síntomas de hipoglicemia al momento de la valoración.

El nivel de glucosa promedio para el inicio del ejercicio en las dos sesiones fue de  $142,2 \pm 7,4$  mg/dl. Durante el ejercicio aeróbico el promedio de glucosa disminuyó a 45,8 mg/dl a los 60 minutos de forma progresiva y estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ) al comparar con los niveles de glucosa iniciales (tabla 2); sin embargo, durante el ejercicio de resistencia no se observaron cambios significativos con respecto a la glucosa basal (tabla 2).

En la figura 1 se muestra el comportamiento de los niveles de glucosa promedio durante el ejercicio aeróbico y de resistencia. Al realizar el análisis comparativo entre las mediciones de glucosa obtenidas entre el ejercicio aeróbico y anaeróbico se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de la glucosa promedio después de los 30 minutos de iniciar el ejercicio (tabla 3).

Durante el seguimiento, a las 36 horas después de la actividad física, se presentaron en promedio 2,75 eventos de hipoglicemia nivel 1 por paciente. No se reportaron eventos de seguridad clínica como hipoglicemia de niveles 2 o 3, ni cetoacidosis diabética durante la sesión de ejercicio o posterior.

**Tabla 1.** Características basales

Características	n = 10	
	Edad en años, promedio (DE)	41,1
Sexo femenino, n (%)	8	(80)
Tiempo de duración de diabetes en años, promedio (DE)	19,1	(8,6)
Tiempo de uso de SHAC en meses, promedio (DE)	6,7	(4,2)
Datos antropométricos		
Peso en kilos, promedio (DE)	61,4	(8,0)
Talla en metros, promedio (DE)	1,66	(0,1)
IMC (kilos/m <sup>2</sup> ), promedio (DE)	22,2	(1,9)
Parámetros de control metabólico		
HbA1c %, promedio (DE)	6,7	(0,6)
Porcentaje de tiempo en rango, mediana (RIC)	92,5	(88,2 – 97,2)
Porcentaje de tiempo encima del rango, mediana (RIC)	5	(0 – 9)
Porcentaje de tiempo debajo del rango, mediana (RIC)	1	(0 – 3,5)
Coeficiente de variación, promedio (DE)	31,5	(5,1)
Parámetros de adherencia a la terapia		
Porcentaje de uso del sensor, promedio (DE)	93,7	(3,3)
Porcentaje de uso de modo automático, promedio (DE)	92,7	(9,6)

**Notas aclaratorias:** DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; SHAC: sistema híbrido de asa cerrada; RIC: rango intercuartílico.

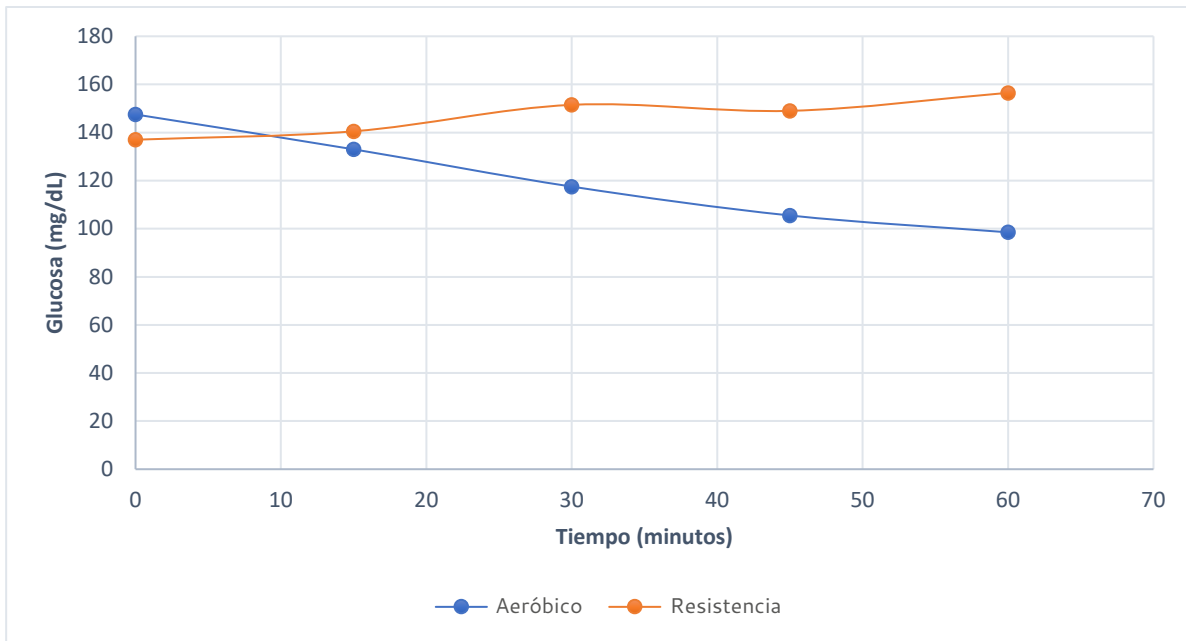
**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Comparación entre los niveles de glucosa (mg/dl) basal, 15, 30, 45 y 60 minutos en ejercicio aeróbico y de resistencia

Tipo de ejercicio	Aeróbico				Resistencia		
	Glucosa (mg/dL), promedio (DE)	Diferencia promedio	P	Glucosa (mg/dL), promedio (DE)	Diferencia promedio	P	
Basal	147,1 (24,1)			142,3 (12)			
15	131,4 (15,5)	15,7	0,01	144,4 (18)	2,1	0,42	
30	117,9 (16,9)	13,5	0,01	152,1 (12,4)	7,7	0,15	
45	107,9 (17)	10	0,02	155,2 (18,8)	3,1	0,54	
60	101,3 (19,5)	6,6	0,04	158,9 (27,9)	3,7	0,42	

**Notas aclaratorias:** DE: desviación estándar y a Comparación consecutiva entre los niveles de glucosa basal, 15, 30, 45 y 60 minutos.

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 1.** Comparación de los niveles de glucosa promedio durante el ejercicio aeróbico vs. ejercicio de resistencia

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 3.** Comparación entre los niveles de glucosa (mg/dl) entre el ejercicio aeróbico y de resistencia

Tiempo (minutos)	Aeróbico		Resistencia		Diferencia promedio	P
	Glucosa (mg/dL), promedio (DE)		Glucosa (mg/dL), promedio (DE)			
Basal	147,1	(24,2)	142,3	(21,0)	4,8	0,64
15	131,4	(15,5)	144,4	(18,0)	13	0,10
30	117,9	(16,9)	152,1	(12,4)	34,2	< 0,001
45	107,9	(17,1)	155,2	(18,8)	47,3	< 0,001
60	101,3	(19,5)	158,9	(27,9)	57,6	< 0,001

**Nota aclaratoria:** DE: desviación estándar.

**Fuente:** elaboración propia.



## Discusión

Mantener los niveles de glucosa en rango seguro durante la actividad física en el paciente con DM1 es un reto (1). El ejercicio favorece cambios rápidos y significativos en los niveles de glucosa e incrementa el riesgo de hipoglucemia (1). Actualmente, el uso de dispositivos de administración automatizada de insulina para el tratamiento de la DM1 favorece lograr metas de control glucémico con muy bajo riesgo de hipoglucemia, sin embargo, hay pocos datos acerca de los cambios en el perfil glucémico en pacientes usuario de SHAC que realizan actividad física. En este estudio, al seguir estas recomendaciones en pacientes usuarios de SHAC, se observó un descenso significativo de los niveles de glucosa sin documentar eventos de hipoglucemia durante el ejercicio aeróbico, a diferencia del ejercicio de resistencia donde los niveles de glucosa se mantuvieron estables durante la actividad física.

En el ejercicio aeróbico las concentraciones de glucosa en suero disminuyen en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de DM1, a pesar de la ingesta previa de carbohidratos, ello asociado a la persistencia de concentraciones anormalmente elevadas de insulina, retrasando la lipólisis ante una mayor disponibilidad de glucosa para ser utilizada por el músculo (1), favoreciendo el desarrollo de hipoglucemia dentro de los primeros 45 minutos de inicio del ejercicio aeróbico (1). Un estudio clínico controlado cruzado realizado en pacientes usuarios de SHAC, con alto riesgo para hipoglucemia severa, que realizaron ejercicio aeróbico de alta y moderada intensidad de forma intermitente, mostró estabilidad en los niveles de glucosa (11); a diferencia de este estudio, donde se encontró una disminución significativa de los niveles de glucosa a los 15 minutos del comienzo del ejercicio aeróbico, posiblemente debido a que la actividad física se realizó de forma sostenida, sin embargo, al igual que en el estudio previamente mencionado, no se presentaron eventos de hipoglucemia, por lo que estos hallazgos sugieren que el uso de objetivo temporal, siguiendo las recomendaciones del consenso, es una práctica segura, sin embargo, se requieren estudios clínicos para sustentar estos hallazgos a futuro.

El perfil de glucosa durante el ejercicio de resistencia mostró una estabilidad de los niveles de glucosa durante la actividad física y bajo riesgo de hipoglucemia durante las 36 horas después del ejercicio, a diferencia de otros estudios con pocos pacientes donde se ha utilizado monitoreo continuo de glucosa no integrado, donde el ejercicio de resistencia condujo a niveles más bajos de glucosa intersticial en la cuarta y quinta hora después del ejercicio (12). Nuestros hallazgos pueden estar relacionados con el buen control metabólico de los pacientes al inicio del estudio, el uso de un dispositivo de última generación y el uso del modo automático posterior al terminar el ejercicio.

A pesar de los cambios en el perfil glucémico durante la actividad física, el tiempo en hipoglucemia posterior a las dos sesiones de ejercicio fue bajo en este estudio. Estos hallazgos pueden estar asociados a la exclusión de pacientes con factores de riesgo para hipoglucemia severa y la inclusión de sujetos con un buen control metabólico basal con un TIR mayor al 90% y alta adherencia a la terapia. Esto se correlaciona muy bien con las recomendaciones expuestas por el último "consenso para el control glucémico durante el ejercicio de pacientes con diabetes tipo 1 usuarios de monitoreo continuo de glucosa", en el cual se resalta la importancia de clasificar al paciente como de alto, moderado o bajo riesgo de hipoglucemia según la cantidad de ejercicio que realicen de forma habitual y su historia de falla autonómica e hipoglucemias severas; por lo tanto, la evaluación de la actividad física que realiza el paciente de forma habitual debería ser el primer paso en el abordaje (5).

Una medida adicional es programar las dos sesiones de ejercicio en la mañana, lo cual, reduce el riesgo de hipoglucemia tardía (3). Otros factores que podrían favorecer la baja tasa de hipoglucemia fueron el uso del objetivo temporal previo a la actividad física y, finalmente, la continuación del modo automático posterior a la actividad física. Hallazgos similares se han descrito en usuarios de tecnología similar expuestos a actividad física prolongada (13), lo cual está en contraste con el consenso antes mencionado, el cual sigue recomendando apagar la infusión de insulina basal 60 minutos antes de la actividad, argumentando la

falta de evidencia fuerte para la utilización de otras herramientas (5). Es por esto que se requieren estudios adicionales para evaluar el impacto del uso del modo automático en la reducción de hipoglucemia asociada a ejercicio.

Este es el primer estudio que evalúa el perfil glucémico de pacientes expuestos a actividad física aeróbica y de resistencia, usuarios de SHAC, siguiendo las recomendaciones del consenso y el uso del objetivo temporal. Este estudio es la base para el diseño de experimentos clínicos controlados para comprobar estos hallazgos y establecer la recomendación del uso del objetivo temporal vs. la práctica clínica actual.

Adicionalmente, todos los pacientes realizaron las dos sesiones de actividad física en condiciones similares, vigilados por el grupo investigador y garantizando el cumplimiento del protocolo. Son limitaciones del estudio: el bajo número de pacientes incluidos, sin embargo, se analizaron 8640 mediciones aproximadamente y se realizó la descarga de los datos de forma inmediata para evitar la pérdida de estos. La población reclutada tenía bajo riesgo de hipoglucemia en seguimiento en un centro especializado, por lo cual, no se pueden generalizar los datos obtenidos en esta población. Adicionalmente, la ausencia de un grupo control limita la evaluación de los diferentes componentes de esta terapia y su impacto en los eventos de hipoglucemia.

## Conclusión

Realizar ejercicio es todo un reto para los pacientes con DM1. La implementación de la tecnología ha permitido a los pacientes realizar ejercicio de forma segura, con reducción de la hipoglucemia (12). En los usuarios de SHAC, el ejercicio aeróbico disminuye los niveles de glucosa de forma temprana y significativa, mientras que en el ejercicio de resistencia los niveles de glucosa permanecen estables. Los datos reportados en este estudio sugieren que el uso de esta tecnología, siguiendo las pautas del consenso y programando un objetivo temporal de 60 minutos antes de la actividad física, es seguro y con bajo riesgo de eventos de seguridad clínica, incluyendo hipoglucemia vs. práctica usual, sin

embargo, se requieren estudios adicionales para evaluar el impacto del uso del modo automático en estos resultados.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores de la presente investigación declaran que no existen fuentes de financiación.

## Conflictos de interés

AMG reporta honorarios como conferencista para Medtronic, Novonordisk, Sanofi, Abbott Diabetes y Boheringer Ingelheim y DCH reporta honorarios como conferencista para Medtronic, Novonordisk, Sanofi, Abbott Diabetes.

## Referencias

- [1] Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, *et al.* Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 *my.*;5(5):377–90. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30014-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30014-1)
- [2] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, *et al.* Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016 *nov.*;39(11):2065–79. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- [3] Gómez AM, Gómez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, *et al.* Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 *my.*;9(3):619–24. <https://doi.org/10.1177/1932296814566233>
- [4] Camacho RC, Galassetti P, Davis SN, Wasserman DH. Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exerc Sport Sci Rev.* 2005 *en.*;33(1):17–23.

- [5] Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, van den Boom L, *et al.* Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Pediatr Diabetes*. 2020 dic.;21(8):1375–93. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05263-9>
- [6] Cohen O, Vigersky RA, Lee SW, Cordero TL, Kaufman FR. Automated Insulin Delivery System Nomenclature. *Diabetes Technol Ther*. 2017 jun.;19(6):379–80. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0073>
- [7] Aleppo G, Webb KM. Integrated Insulin Pump and Continuous Glucose Monitoring Technology in Diabetes Care Today: A Perspective of Real-Life Experience with the Minimed(Tm) 670g Hybrid Closed-Loop System. *Endocr Pract*. 2018 jul.;24(7):684–92. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0097>
- [8] Gómez AM, Henao D, Parra D, Kerguelen A, Pinilla MV, Muñoz OM, *et al.* Virtual training on the hybrid close loop system in people with type 1 diabetes (T1D) during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 en.;15(1):243–7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.041>
- [9] Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, *et al.* Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 mzo.;19(3):155–63. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0421>
- [11] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, *et al.* Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 ag.;42(8):1593–603.
- [12] Lee MH, Vogrin S, Paldus B, Jayawardene D, Jones HM, McAuley SA, *et al.* Glucose and Counterregulatory Responses to Exercise in Adults with Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Using Closed-Loop Insulin Delivery: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Care*. 2020 febr.;43(2):480–3. <https://doi.org/10.2337/dc19-1433>
- [13] Houlder SK, Yardley JE. Continuous Glucose Monitoring and Exercise in Type 1 Diabetes: Past, Present and Future. *Biosensors*. 2018 ag.;8(3). <https://doi.org/10.3390/bios8030073>
- [14] Petruzelkova L, Soupal J, Plasova V, Jiranova P, Neuman V, Plachy L, *et al.* Excellent Glycemic Control Maintained by Open-Source Hybrid Closed-Loop AndroidAPS During and After Sustained Physical Activity. *Diabetes Technol Ther*. 2018 nov.;20(11):744–50. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0214>

Marca más prescrita  
en Colombia\*

LA MEJOR  
VERSIÓN

# PreDial<sup>®</sup> Lex

Metformina de liberación extendida

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



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

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














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

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



Artículo original

## Semaglutida en enfermedad renal diabética: experiencia en dos programas de salud renal en Colombia

Rodrigo Daza-Arnedo <sup>1</sup>, Jorge Rico-Fontalvo <sup>1</sup>, María Raad-Sarabia  <sup>2</sup>,  
Enrique Ramos-Clason <sup>2</sup>, José Bohórquez-Rivero <sup>3</sup>, Juan Montejó-Hernández <sup>1</sup>,  
José Cabrales-Juan <sup>4</sup>, Camilo Escobar-Pacheco <sup>5</sup>, Tomás Acosta-Pérez <sup>6</sup>,  
Carolina Henao-Ramírez <sup>5</sup>, María Cardona-Blanco <sup>7</sup>, María Martínez-Avila <sup>8</sup>

<sup>1</sup>Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Universidad del Sinú, seccional Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

<sup>3</sup>Grupo de investigación GIBACUS, Universidad del Sinú Seccional Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

<sup>4</sup>Stanford University, California, EE.UU

<sup>5</sup>Promedan IPS, Medellín, Colombia

<sup>6</sup>Universidad Libre, Cali, Colombia

<sup>7</sup>Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá, Colombia

<sup>8</sup>Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo J, Raad-Sarabia M, Ramos-Clason E, Bohórquez-Rivero J, Montejó-Hernández, J, et al. Semaglutida en enfermedad renal diabética: experiencia en dos programas de salud renal en Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e776. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.776>

Recibido: 23/Junio/2022

Aceptado: 13/Septiembre/2022

Publicado: 21/Septiembre/2022

### Resumen

**Contexto:** la semaglutida ha mostrado beneficios renales en estudios previos, sin embargo, su eficacia y su seguridad en pacientes con enfermedad renal diabética en población latinoamericana ha sido escasamente estudiada.

**Objetivo:** detallar los resultados clínicos y evaluar la eficacia y la seguridad glucémica y renal de la semaglutida en pacientes con ERD durante seis meses de seguimiento.

**Metodología:** estudio observacional retrospectivo en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y compromiso renal, con hemoglobina glicada (HbA1c) entre 7,5 y 10%, tratados con semaglutida subcutánea durante seis meses.

**Resultados:** 30 pacientes de edades entre 63 y 75 años, donde el 60% eran mujeres. Duración de DM2: 10 años, la HbA1c basal promedio fue de 8,3% (7,5-10%), relación albuminuria/creatinuria en orina ocasional (RAC) 76,6 mg/g (8,8-670 mg/g), creatinina 1,5 mg/dl (0,85-1,87 mg/dl), tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) 43,5 ml/min (28,0-94,0 ml/min). Se encontró una significancia estadística en la disminución de la HbA1c con mediana a los tres meses de 7,2% (RIC: 6,5-7,9) y a los seis meses de 6,8% (RIC: 6,3-7,4).

### Destacados

- El uso de semaglutida ha mostrado efectos cardioprotectores en estudios previos, además de un control glucémico eficaz y un aporte adicional en cuanto a un impacto en la reducción de peso.
- El uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal diabética ha sido escaso y poco estudiado en población latina.
- Con este estudio de la vida real se demostró que el uso de semaglutida es eficaz y seguro para el adecuado control glucémico en pacientes con enfermedad renal diabética, demostrando también una reducción de albuminuria en pacientes con categoría A3.

 **Correspondencia:** Maria Isabel Raad Sarabia, Distrito Turístico y Cultural, Tv. 54 #41-117, Cartagena de Indias, Provincia de Cartagena, Bolívar. Correo-e: [mariraad22@gmail.com](mailto:mariraad22@gmail.com)

En el análisis de subgrupos, en pacientes con albuminuria A3, el promedio fue igual a 816 mg/g (612–1670 mg/g) y se evidenció una disminución estadísticamente significativa con mediana a los tres meses de 754 mg/g (RIC: 514–1450 mg/g) y a los seis meses de 310 mg/g (RIC: 258–340 mg/g),  $p = 0,0060$ . No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la mejoría de la presión arterial (PA), el peso y el control de lípidos.

**Conclusiones:** en la práctica clínica de la vida real, la semaglutida demostró ser un fármaco eficaz y seguro para el adecuado control glicémico de los pacientes con enfermedad renal diabética, demostrando también una reducción de albuminuria en pacientes con categoría A3.

**Palabras clave:** diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad renal crónica, albuminuria, péptido similar al glucagón 1.

## Semaglutide in diabetic kidney disease: experience in two kidney health programs in Colombia

### Abstract

**Context:** Semaglutide has shown renal benefits in previous studies; however, its efficacy and safety in patients with diabetic kidney disease in the Latin American population have been poorly studied.

**Objective:** To detail the clinical results and to evaluate the glycemic and renal efficacy and safety of semaglutide in patients with DKD during 6 months of follow-up.

**Materials and methods:** Retrospective observational study that included patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and renal compromise, with glycated hemoglobin (HbA1c) between 7.5–10%, treated with subcutaneous semaglutide for 6 months.

**Results:** 30 patients, age (63–75 years), 60% Women. Duration of DM2: 10 years and median baseline HbA1c 8.3% (7.5–10%), occasional urine albuminuria/creatinuria ratio (RAC) 76.6 mg/g (8.8–670 mg/g), creatinine 1, 5 mg/dl (0.85 – 1.87 mg/dl), estimated glomerular filtration rate (eGFR) 43.5 ml/min (28.0 –94.0 ml/min). Statistical significance was found in the decrease in HbA1c with a median at 3 months of 7.2% (IQR: 6.5 – 7.9) and at 6 months of 6.8% (IQR: 6.3 – 7.4),  $p=0.0040$ . In the subgroup analysis, in patients with albuminuria A3=816 mg/g (612 – 1670), a statistically significant decrease was observed with a median of 754 mg/g at 3 months (IQR: 514 – 1450) and at 6 months of 310mg/g (IQR: 258–340),  $p=0.0060$ . We did not obtain statistically significant results in terms of improvement in blood pressure (BP), weight, and lipid control.

**Conclusion:** In real-life clinical practice, semaglutide proved to be an effective and safe drug for adequate glycemic control in patients with diabetic kidney disease, also demonstrating a reduction in albuminuria in patients with category A3.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Kidney Chronic Disease, albuminuria, Glucagon-Like Peptide 1.

### Highlights

- The use of semaglutide has shown cardioprotective effects in previous studies, in addition to effective glycemic control and an additional contribution in terms of impact on weight reduction.
- The use of semaglutide in patients with diabetic kidney disease has been scarce and little studied in the Latin population.
- With this real-life study, it was shown that the use of semaglutide is effective and safe for adequate glycemic control in patients with diabetic kidney disease, also demonstrating a reduction in albuminuria in patients with category A3.

## Introducción

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (aR GLP-1) constituyen un grupo de antidiabéticos que actúan a nivel del sistema de la incretina, para mejorar el control glicémico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (aR GLP-1) constituyen un grupo de antidiabéticos que actúan a nivel del sistema de la incretina, para mejorar el control glicémico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Múltiples ensayos clínicos demuestran su eficacia en el control de los valores de glucosa en sangre, tanto en estado de ayuno como en estado posprandial, a través de un aumento en los niveles de insulina de forma dependiente de glucosa y una disminución de los niveles de glucagón, mimetizando la hormona biológicamente activa: el péptido GLP-1 (1). Además, también poseen diferentes mecanismos que impactan directamente en el control metabólico del individuo, tales como la inhibición de la apoptosis de las células beta pancreáticas, el retardo en la velocidad de vaciamiento gástrico y la estimulación de la sensación de saciedad con reducción del peso corporal. Por otra parte, se ha puesto en evidencia la superioridad del fármaco frente al placebo, su alta seguridad cardiovascular y su mejora en los desenlaces cardiovasculares de los pacientes, mediante efectos pleiotrópicos dados por la acción sobre su receptor, impactando directamente en el control de factores de riesgo como hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción endotelial, reactividad plaquetaria y con efectos cardioprotectores directos (2). De este modo y en los últimos años, los aR GLP-1 se han promulgado como una opción fundamental para el tratamiento de la DM2.

Hoy por hoy, se sabe que alrededor del 23-43% de los pacientes con DM2 desarrollan enfermedad renal diabética (ERD), comportándose como la primera complicación microvascular de la DM2. La DM2 constituye la primera causa de enfermedad renal terminal (ERT) que requiere terapia de reemplazo renal (TRR) (3).

El grupo de estudio STENO y otros han demostrado cómo la intervención multifactorial intensificada en pacientes con DM2 y la presencia de albuminuria enlentece la progresión de la nefropatía y la pérdida de la función renal, reduciendo el riesgo de ERT (4) y donde los factores de riesgo intervenidos fueron: fomentar un estilo de vida saludable, tener un control temprano de la hiperglucemia metabólica, llevar un manejo de la PA y fomentar la disminución de peso.

En la última década se ha demostrado que el uso de diversas clases de fármacos, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT2) y los aR GLP-1, pueden retrasar o minimizar el daño micro y macrovascular (5, 6).

En este sentido, se ha descrito el efecto benéfico a nivel renal de los aR GLP-1 mediante acciones directas o indirectas que van más allá del adecuado control glicémico (7). Grandes ensayos clínicos realizados con los aR GLP-1, como SUSTAIN-6 con semaglutida (8), LEADER con liraglutida (9), REWIND con dulaglutida (10) y ELIXA con lixisenatida (11), evaluaron desenlaces renales como objetivos secundarios, encontrándose superiores al placebo en cuanto a la reducción del desenlace renal compuesto; sin embargo, dichos ensayos no evalúan los desenlaces renales como objetivo primario, exceptuando la semaglutida, donde actualmente existe un ensayo clínico aleatorizado en curso, el ensayo FLOW (Semaglutide on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease; NCT03819153) está evaluando el impacto de semaglutida en resultados renales primarios en ERD y estos resultados se esperan para el año 2024.

El ensayo SUSTAIN-6 con semaglutida constituye la evidencia más contundente en cuanto a la reducción de macroalbuminuria en pacientes con el uso de aR GLP-1, evidenciando una disminución de nefropatía de novo o el empeoramiento de una nefropatía preexistente en el grupo tratado con el fármaco frente al placebo (8).

Hasta donde sabemos, son pocos los estudios de la vida real publicados sobre el uso de semaglutida en pacientes con ERD; en este



sentido, decidimos realizar un análisis descriptivo retrospectivo, teniendo como objetivo detallar los resultados clínicos obtenidos y evaluar la eficacia y la seguridad glucémica y renal de la semaglutida en pacientes con ERD durante seis meses de seguimiento.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo realizado en un grupo de pacientes de dos programas de consulta externa de nefroprotección, en las ciudades de Medellín y Cartagena, Colombia, con un seguimiento a seis meses desde el inicio del tratamiento con semaglutida.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM2 de más de 10 años de evolución; enfermedad renal crónica estadios 1, 2, 3a, 3b y 4, cuya etiología fuese enfermedad renal diabética definida por criterios de clasificación KDIGO y que recibieran tratamiento para DM2 con semaglutida subcutánea.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico de DM1, pacientes con ERC estadio 5 según los criterios de clasificación KDIGO o aquellos con terapia de reemplazo renal y pacientes con trasplante renal.

Los datos fueron obtenidos por fuentes secundarias mediante la revisión de expedientes médicos de pacientes atendidos en consulta externa de dos programas de nefroprotección en Cartagena y Medellín, Colombia, con un seguimiento entre los meses de enero a junio del 2020.

## Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-25 y el análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo

de frecuencias absolutas y relativas, mientras que el de las cuantitativas fue con medida de tendencia central tipo mediana (Me) con su medida de dispersión rango intercuartílico (RIC), usadas por la naturaleza no paramétrica de estas variables estimada por la prueba de Shapiro Wilk.

Las comparaciones entre los valores de parámetros clínicos y paraclínicos basales, a los tres y seis meses se realizó con la prueba de Friedman, un valor  $< 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## Resultados

En el periodo de estudio se identificó a 48 pacientes con diagnóstico de DM2 y enfermedad renal crónica (ERC), cuya etiología fue enfermedad renal diabética (ERD) y donde fueron excluidos 18 pacientes por pérdida del seguimiento y ausencia de datos clínicos en las historias clínicas; al final, en el estudio participaron 30 pacientes. En la tabla 1 se resumen las características de la población en estudio.

Los parámetros basales clínicos mostraron medianas de peso de 75 kilogramos (kg), presión arterial sistólica (PAS) de 120 mmHg, presión arterial diastólica (PAD) de 75 mmHg y frecuencia cardiaca (FC) de 74 latidos/minuto; los hallazgos paraclínicos basales reportaron medianas de hemoglobina glicada (HbA1c) de 8,3% (RIC: 7,5-10), albuminuria/creatinuria (RAC) de 76,6 mg/g, creatinina de 1,5 mg/dl, TFGe por CKD-EPI de 43,5 ml/min, colesterol total de 159 mg/dl, colesterol LDL de 85 mg/dl, colesterol HDL de 39 mg/dl y triglicéridos de 153 mg/dl.

En el comportamiento de estos parámetros durante el seguimiento solo se encontró significancia estadística en la disminución de la HbA1c con mediana a los tres meses de 7,2% (RIC: 6,5-7,9) y a los seis meses de 6,8% (RIC: 6,3-7,4),  $p = 0,0040$  (tabla 2).

**Tabla 1.** Características generales y estadio de ERC de la población de estudio

Variable	N	%
Sexo		
F	18	60,0
M	12	40,0
Edad Me (RIC)	69 (63-75)	
Estadio ERC		
G1 (estadio leve)	10	33,3
G2 (estadio leve)	1	3,3
G3a (estadio moderado)	3	10,0
G3b (estadio moderado)	8	26,7
G4 (estadio severo)	8	26,7
Estadio albuminuria		
A1	12	40,0
A2	7	23,3
A3	11	36,7

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Comportamiento de los parámetros de seguimiento clínicos y paraclínicos a los tres y seis meses, en los pacientes diabéticos con ERC

Variable	Basal	3 meses	6 meses	Valor p
Peso kg	75 (70-88)	73,5 (68,5-91,0)	71 (69-84)	0,6782
PAS mmHg	120 (120-130)	120 (120-130)	127 (120-130)	0,3756
PAD mmHg	75 (70-80)	80 (70-80)	70 (70-80)	0,7536
Frecuencia cardiaca lpm	74 (70-78)	74 (70-80)	77 (70-80)	0,2821
HbA1c %	8,3 (7,5-10,0)	7,2 (6,5-7,9)	6,8 (6,3-7,4)	0,0040
RAC mg/g	76,6 (8,8-670)	91,3 (8,3-634)	250 (32-300)	0,9613
Creatinina mg/dl	1,5 (0,85-1,87)	1,5 (0,63-2,01)	1,35 (1,11-1,58)	0,9768
TFGe ml/min	43,5 (28,0-94,0)	38,0 (27,0-62,0)	35,0 (33,0-56,0)	0,7391
Perfil lipídico mg/dl				
Colesterol total	159 (141-201)	165 (146-203)	170 (141-183)	0,8695
LDL	85 (67-132)	100 (90-121)	77 (66-81)	0,0786
HDL	39 (30-45)	36 (32-39)	44 (39-48)	0,1792
Triglicéridos	153 (129-240)	155 (128-236)	131 (106-212)	0,5827

RAC: Relación albuminuria/creatinuria, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada por CKD-EPI.

**Fuente:** elaboración propia.

Un análisis del comportamiento de la TFGe al seguimiento, estratificando la muestra según los estadios de la ERC y agrupando los estadios G1 y G2 como estadios leves (n = 11), los estadios G3a y G3b como estadios moderados (n = 11) y el estadio G4 como estadio severo (n = 8), no mostró diferencias estadísticamente significativas de los valores basales con respecto a los medidos a los tres y seis meses. El mismo análisis realizado al comportamiento de la albuminuria al seguimiento, estratificando la muestra según el estadio de la

albuminuria con medianas basales en el estadio A1 = 6,73 mg/g (RIC: 5,04-11,15 mg/g), A2 = 85,0 mg/g (RIC: 40,0-248,0 mg/g) y A3 = 816 mg/g (RIC: 612-1670 mg/g), mostró disminución significativa de la albuminuria en el estadio A3 con mediana a los tres meses de 754 mg/g (RIC: 514-1450 mg/g) y a los seis meses de 310 mg/dl (RIC: 258-340 mg/g),  $p = 0,0060$  (tabla 3). Finalmente, los efectos adversos reportados al uso de semaglutida fueron náuseas en 10%, diarrea en 6,7% y vómitos en 3,3%.

**Tabla 3.** Comportamiento de la TFGe según estadio de la ERC y de la albuminuria, según estadio basal de albuminuria a los tres y seis meses de seguimiento

	Basal	3 meses	6 meses	Valor p
G1-G2 n	11	5	1	
TFGe ml/min	98 (65-112)	101 (96-105)	64 (64-64)	0,4649
G3 n	11	10	6	
TFGe ml/min	38 (34-49)	39 (34-54)	39 (34-56)	0,9286
G4 n	8	6	2	
TFGe ml/min	23 (19-27)	22 (21-23)	26 (25-27)	0,4489
A1 n	12	9	2	
Albuminuria mg/g	6,73 (5,04-11,15)	7,64 (8,3-634)	2,85 (0,70-5,00)	0,3654
A2 n	7	6	5	
Albuminuria mg/g	85,00 (40,00-248,00)	91,32 (64,00-350,00)	40,00 (32,00-133,00)	0,6144
A3 n	11	9	6	
Albuminuria mg/g	816 (612-1670)	754 (514-1450)	310 (258-340)	0,0060

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

El "efecto incretina" se ha descrito en la literatura como el fenómeno mediante el cual la ingesta de glucosa oral produce una liberación de insulina más alta que la carga intravenosa a través de la producción intestinal de las denominadas

hormonas incretinas: el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP); la unión del GLP-1 a su receptor de proteína G media las acciones fisiológicas de la hormona, que se traducen en el aumento de la secreción de insulina en respuesta a la carga de glucosa y la supresión de la liberación

de glucagón de los islotes pancreáticos, con una reducción en los niveles de glucosa posprandial como resultado final (12).

Los fármacos pertenecientes a la categoría aR GLP-1 son un grupo de medicamentos de naturaleza peptídica que estimulan el receptor GLP-1 humano, induciendo la actividad fisiológica de la hormona y aumentando su vida media, evitando la inhibición de la rápida degradación por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) (13). Estas moléculas han logrado una gran potencia en el control de los niveles de glucosa y se han convertido, en los últimos años, en una de las terapias más utilizadas para el tratamiento la DM2.

Los aR GLP-1 no solo han demostrado ser eficaces en el control glicémico (especialmente posprandial), también han demostrado ser seguros desde el punto de vista cardiovascular, con algunos de ellos mostrando beneficios en término de desenlaces cardiorrenales, sobre todo aquellos que pertenecen a la subcategoría de humano (liraglutida, semaglutida, albiglutida, dulaglutida); sin embargo, con la publicación del estudio *AMPLITUDE-O* en 2021 con efpeglenatida, un aR GLP-1 perteneciente a la subcategoría de los miméticos de la exendina-4, se ha considerado que los beneficios cardiovasculares de este grupo de fármacos podrían ser un efecto de clase. Este ensayo aleatorizado controlado con placebo evaluó la eficacia de efpeglenatida en pacientes con DM2 y antecedente de enfermedad cardiovascular o enfermedad renal actual, documentando que el objetivo primario de enfermedad cardiovascular ocurrió en un 7% del grupo de efpeglenatida frente a un 9,2% del grupo placebo, y el compuesto renal ocurrió en un 13% con efpeglenatida frente a un 18,4% en el grupo placebo (14). Cabe resaltar que la efpeglenatida aún no se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la DM2, y los estudios de desenlace cardiovascular aún se encuentran en curso.

El presente estudio evaluó de forma retrospectiva los resultados obtenidos con el uso de semaglutida en pacientes con ERD, siendo uno de los pocos estudios realizados en la práctica clínica de la vida real en Colombia y en la región, encontrándose que el uso de este fármaco en

pacientes con DM2 de más de 10 años de evolución y que cursen con ERD es seguro y eficaz en términos de desenlace cardiovascular, reflejando lo que se ha documentado en la literatura universal con el uso de los aR GLP-1 (15). Al momento de la realización de este manuscrito, se documentó en la literatura un estudio observacional realizado en España con características similares al nuestro, donde se realizó un seguimiento de 122 pacientes en tratamiento con semaglutida subcutáneo de forma semanal durante 12 meses; los resultados fueron similares a nuestra población, con una disminución estadísticamente significativa de los niveles de hemoglobina glucosilada y de albuminuria en estadio A3, lo que concuerda con nuestros resultados, sin embargo, en este estudio lograron demostrar un impacto significativo en la pérdida de peso y en los niveles de tensión arterial; esta diferencia en los resultados puede ser explicada debido al tiempo de seguimiento de los pacientes, con una mayor duración del tratamiento con este aR GLP-1 y permitiendo un mayor impacto a largo plazo sobre el peso corporal (16).

La media de edad en el presente estudio fue de 69 años, con una mayor población de sexo femenino, en el cual el estadio de ERC más frecuente fue G1 (estadio leve), mientras que el grado de albuminuria A1 fue el más prevalente en nuestra población. Al comparar los ensayos pivotaes realizados hasta la fecha con aR GLP-1, estos incluyen pacientes con una media de edad similares a la nuestra, sin embargo, el sexo masculino predomina en la mayoría de la población de forma no significativa.

El control glucémico en nuestra población, que recibía tratamiento con semaglutida, fue eficaz, evidenciado una disminución de la HbA1c de forma significativa a los seis meses de tratamiento, pasando valores basales al inicio del estudio de una media de aproximadamente 8,3% a una de 6,8% al final de los seis meses de seguimiento; estos resultados reflejan lo que se ha descrito en la literatura, sobre todo en el ensayo clínico *SUSTAIN-6* con semaglutida, donde se reportó una disminución de la HbA1c en el grupo control frente al placebo de forma independiente de la dosis y una menor necesidad de agentes hipoglucemiantes, adicionales al tratamiento con

aR GLP-1 (8). En el ensayo PIONEER-5 con semaglutida oral una vez al día (14 mg), también fue superior al placebo en la disminución de la HbA1c en pacientes con ERD (17).

Por otra parte, en cuanto al efecto del fármaco sobre el peso corporal, se evidenció una disminución en la media de peso de los pacientes, cuando se comparó al momento de su ingreso con respecto al control a los seis meses; no obstante, esta reducción no fue significativa, lo que se contrasta con los resultados de los estudios pivotaes y los datos documentados en la literatura, donde el fármaco y, en general, los aR GLP-1 constituyen un pilar fundamental del tratamiento para la obesidad (18, 19); esta diferencia podría deberse a varias razones, determinadas principalmente por el tipo de estudio, ya que se realizó un seguimiento corto de seis meses, mientras que en los grandes ensayos clínicos la media mínima de seguimiento fue de dos años; por otro lado, se trata de un estudio de vida real, donde las condiciones no son óptimas con limitaciones para la dieta y el ejercicio, a diferencia de los estudios de seguridad cardiovascular donde los pacientes son incluidos bajo condiciones ideales, con un monitoreo estricto y un seguimiento a programas de nutrición y ejercicio que permiten alcanzar de una forma satisfactoria el objetivo respecto al peso corporal.

Del mismo modo y en nuestro estudio, el uso de semaglutida no tuvo un impacto estadísticamente significativo sobre variables clínicas como la PAS o la PAD, lo cual contrasta con los hallazgos del estudio SUSTAIN-6, donde la presión arterial sistólica media disminuyó 3,4 mmHg y 5,4 mmHg entre los que recibieron 0,5 mg y 1,0 mg de semaglutida SC, respectivamente (8). En general, en los ensayos SUSTAIN la semaglutida SC se asoció con reducciones en la PA sistólica, que alcanzaron una significación estadística (excepto para SUSTAIN 1, 7 y 10) (20-23). La PA diastólica se redujo, pero las diferencias no fueron significativas frente a los comparadores.

Como se mencionó previamente, la pérdida de peso no fue significativa como en dichos ensayos, que de haberlo sido pudiera haber contribuido a una disminución en cifras de presión arterial. Además, fue un estudio de corto seguimiento y una muestra pequeña, lo cual podría dificultar

encontrar diferencias significativas de la intervención.

En cuanto a los desenlaces renales evaluados en la muestra seleccionada para el presente estudio, si bien en el análisis general no se evidenció un impacto estadísticamente significativo en la progresión de la albuminuria, al realizar el análisis de subgrupos se logra evidenciar una disminución de la albuminuria A3 de forma estadísticamente significativa, lo que refleja los hallazgos documentados en la literatura, principalmente en los análisis pos hoc de ensayos clínicos con semaglutida, donde se documenta una reducción de un 30% en la albuminuria de nueva aparición (principalmente por su impacto en el desarrollo de albuminuria A3) y una regresión a albuminuria A1 o normoalbuminuria, independiente del grado de albuminuria al ingreso del estudio (24). Probablemente, uno de los factores que influyó a la regresión de albuminuria A3 es el adecuado control metabólico, ya que se conoce que con un descenso de la HbA1c existe un grado de protección renal; sin embargo, no podemos ignorar que están descritos ciertos mecanismos pleiotrópicos a nivel renal con el uso de semaglutida independiente del factor de la glucosa, como son los efectos antiinflamatorios y antioxidantes, además, presumimos que también influyeron en nuestro resultado (25). Por otra parte, vale la pena mencionar que se observó una disminución en la mediana de los valores de creatinina en el inicio del estudio, en comparación con el valor obtenido a los seis meses de seguimiento, aunque de forma no estadísticamente significativa, pasando de una mediana de 1,5 a 1,35 mg/dL; sin embargo, se logra evidenciar que en el seguimiento a seis meses se observa un descenso en la TFGe de 43,5 a 35 ml/min, probablemente secundario a los efectos hemodinámicos sobre la arteriola aferente causados por el fármaco, pero esto se asociaría a un aumento de la Cr y no a descenso. Este hallazgo particular de un descenso en los niveles de creatinina con un descenso en la TFGe puede que sea secundario al efecto saciante del fármaco a nivel cerebral, con una pérdida de masa magra no grasa que afecta los valores de creatinina sérica y de TFGe.

En todo caso, el efecto positivo de la semaglutida, en términos de la disminución de la

albuminuria en dicha categoría, puede sugerir en parte un retraso en la progresión hacia la ERT; sin embargo, no pudimos demostrar un efecto positivo en términos de la TFG. La falta de este efecto positivo puede deberse en parte al tamaño pequeño de la muestra y al estudio de seguimiento a corto plazo.

Este dato en cuanto a la TFG asemeja los resultados del estudio *SUSTAIN-6*, donde en términos generales el efecto de semaglutida en el comportamiento de la TFG también fue neutro; sin embargo, en análisis de subgrupos *pos hoc* de *SUSTAIN-6* y *PIONEER-6* de semaglutida SC y oral, respectivamente en 6480 sujetos, se observó una tasa anual de cambio de la TFG de 0,60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC del 95%: 0,31; 0,90;  $p < 0,0001$ ) inferior con semaglutida frente al placebo en el primer año por diferencia de tratamiento estimada (DTE). Específicamente en el subgrupo con una TFG  $\geq 30 - < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al inicio, la DTE de semaglutida frente a placebo fue de 1,07 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (IC del 95%: 0,46; 1,68;  $p < 0,01$ ). Los autores concluyen que la semaglutida se asoció con una disminución significativamente menor de la TFG en comparación con el placebo, aunque se observaron beneficios en la población general, los hallazgos indican que el beneficio principal puede observarse en aquellos con enfermedad renal crónica establecida.

En cuanto al perfil de seguridad de semaglutida, el presente estudio refleja lo que se ha documentado en la literatura, donde los principales efectos adversos del fármaco son las manifestaciones gastrointestinales en alrededor un 10%, pero también cabe mencionar que se han documentado episodios leves de hipoglucemia y reacciones en el sitio de aplicación como otros efectos adversos un poco menos frecuentes (26, 27).

En cuanto a las fortalezas de nuestro estudio debe destacarse que es uno de los pocos trabajos en nuestro medio que analiza el comportamiento de semaglutida en pacientes con ERD en la práctica clínica de vida real, con un punto final primario de eventos renales o que inscriban solo a pacientes con ERD. A pesar de que este tipo de estudios de la vida real tienden a obtener peores

resultados que los ensayos clínicos, cabe resaltar que se evidenciaron posibles efectos benéficos de esta terapia en pacientes con ERD y se documentó que la eficacia en el control metabólico no se ve afectada por el hecho de que el paciente tenga ERC, además permite concluir que son fármacos seguros en pacientes renales, con un perfil de seguridad en la vida real muy similar a lo que se expone en los ensayos clínicos controlados.

Con respecto a las debilidades, estas son las propias de un estudio observacional de no intervención; en primer lugar, el sesgo de información, ya que en algunos casos no contamos con información completa de las historias clínicas y con ausencia de datos de laboratorio durante el seguimiento. Por otro lado, una desventaja es el tamaño pequeño de la muestra y el tiempo corto de seguimiento, lo que probablemente impactó en un efecto no significativo sobre el control de peso, sin embargo, consideramos y resaltamos que dichas debilidades no le restan importancia al estudio.

Las guías colombianas de manejo de los pacientes con enfermedad renal diabética también avalan su uso. Los aR GLP-1 son medicamentos de segunda línea después de la metformina y los iSGLT2. La semaglutida se puede usar hasta una TFG de 15 cc/min (28).

## Conclusión

En la práctica clínica de la vida real, la semaglutida demostró ser un fármaco eficaz y seguro para el adecuado control glicémico de los pacientes con enfermedad renal diabética, demostrando también una reducción de albuminuria en pacientes con categoría A3, con efecto neutro en la progresión de la enfermedad renal.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que solo se utilizaron recursos propios para la realización de la investigación.



## Conflictos de interés

Rodrigo Daza-Arnedo, Jorge Rico-Fontalvo y Juan Montejo-Hernández son conferencistas de laboratorios Novo-Nordisk y han participado en algunos advisory board para esa casa farmacéutica.

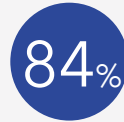
## Referencias

- [1] Rico-Fontalvo JE, Daza-Arnedo R, Raad M, Pájaro N, Correa-Guerrero J, Villacob-Oviedo A, et al. Agonistas del receptor Gp-1: Desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta su rol en enfermedad renal diabética. *Arch Med.* 2021;17(2).
- [2] Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01385-5>
- [3] Martínez-Castelao A, Soler MJ, Navarro-González JF, Górriz JL. ¿Serán las nuevas moléculas efectivas en protección renal y cardiovascular en la diabetes mellitus y la enfermedad renal diabética? *Nefrología.* 2019;39(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.011>
- [4] Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int.* 2017;91(4). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.023>
- [5] Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:579-92. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6755-9>
- [6] Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)
- [7] Rangaswami J, Bhalla V, De Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020.
- [8] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- [9] Mann J, Ørsted D, Brown-Frandsen K, Marso S, Poulter N, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:829-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>
- [10] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121-30. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31149-3)
- [11] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
- [12] Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D' marco L, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: A call of attention to nephrologists. *J Clin Med.* 2020;9(4):947. <https://doi.org/10.3390/jcm9040947>
- [13] Rojano-Toimil A, Ciudin A. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: From physiology to clinical outcomes. *J Clin Med.* 2021;10(17):3955. <https://doi.org/10.3390/jcm10173955>
- [14] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N*



- Engl J Med. 2021;385:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
- [15] Yin WL, Bain SC, Min T. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11:835–44. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00798-x>
- [16] Aviles-Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Jimenez-Millan A, Rivas-Ruiz F, Garcia-de Lucas MD. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression—real-world clinical practice. *Clin Kidney J.* 2022;15(8):1593–600. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac096>
- [17] Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;68(supl. 1):1004. <https://doi.org/10.2337/db19-1004-P>
- [18] Latini R, Staszewsky L. Semaglutide and effective weight control. *Lancet.* 2021;397(10278):942–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00377-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00377-9)
- [19] Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- [20] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes.* 2014;5(3):393–8. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.393>
- [21] Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-Weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, open-Label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258–66. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>
- [22] Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De La Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–301. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>
- [23] Zinman B, Bhoosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)
- [24] Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front. Pharmacol.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00967>
- [25] Sposito AC, Berwanger O, De Carvalho LS, Saraiva JF. GLP-1RAs in type 2 diabetes: Mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0800-2>
- [26] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol.* 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645563>
- [27] Smits MM, Van Raalte DH. Corrigendum: Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.786732>
- [28] Rico-Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol.* 2021;8(2). <https://doi.org/10.22265/acnef.8.2.561>

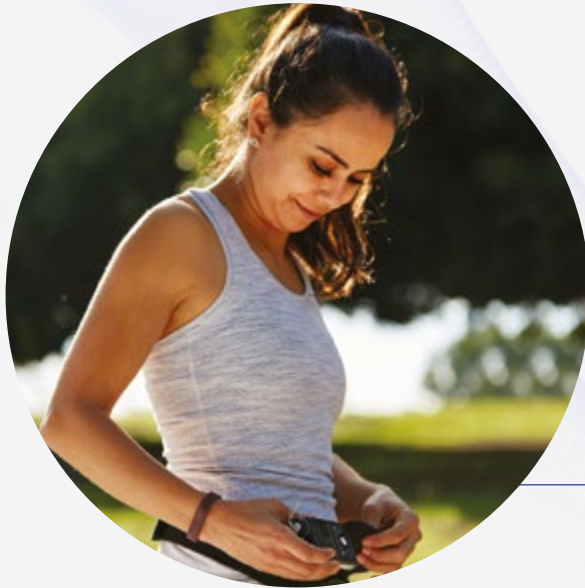
# Automatizada para ayudar a los pacientes a alcanzar sus objetivos glucémicos con menos esfuerzo<sup>1-4</sup>



de los participantes lograron el objetivo de GMI\*

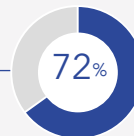


los participantes alcanzaron el Tiempo en Rango objetivo



"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



afirma: "Menos esfuerzo para evitar las **altas**"<sup>5</sup>



afirma: "Menos esfuerzo para evitar las **bajas**"<sup>5</sup>

## 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](https://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 sistemática

# Revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

Valentina Olaya Lozano <sup>1</sup>, Oscar Andrés Portilla Quitiaquez <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación Universitaria San Martín, Facultad de Medicina, Cali, Colombia

**Cómo citar:** Olaya-Lozano V, Portilla-Quitiaquez OA. Revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e765. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.765>

Recibido: 27/Noviembre/2021

Aceptado: 19/Julio/2022

Publicado: 15/Agosto/2022

## Resumen

**Contexto:** la disfunción tiroidea y la diabetes *mellitus* se consideran dos de los desórdenes endocrinos más frecuentes en la población mundial y, por ende, también lo son en la práctica clínica. La diabetes y las enfermedades de la glándula tiroideas están muy relacionadas entre sí (1).

**Objetivo:** determinar la prevalencia de las disfunciones tiroideas en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en diferentes regiones del mundo, a través de una revisión sistemática de la evidencia disponible en la actualidad.

**Metodología:** se realizó una revisión sistemática de estudios que estiman la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes diagnosticados con diabetes *mellitus* tipo 2. Se llevó a cabo conforme a las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma). A partir de 55 artículos inicialmente identificados, se pudieron incluir 16 en este estudio, lo que corresponde a un 32% de los mismos. Los artículos seleccionados en su mayoría fueron escritos en idioma inglés, el 25% de estos estudios fueron realizados en India (4/16) y la base de datos que más contribuyó fue PubMed (93%). Los artículos seleccionados fueron en su mayoría estudios de tipo transversal, con un tamaño de muestra que va desde 50 hasta 1677 participantes.


**Resultados:** se encontró una prevalencia de disfunción tiroidea con alta variabilidad, que va desde 8,4% a 48%, con predominio en el sexo femenino, en personas mayores de 50 años y en aquellos con control glucémico deficiente.

**Conclusiones:** la disfunción tiroidea representa un grupo de afecciones frecuentes en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, lo cual puede tener una prevalencia variada, identificada en diferentes estudios que alcanzan a medir variables de género, diagnóstico y progresión de la disfunción.

**Palabras clave:** disfunción tiroidea, diabetes *mellitus*, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hormonas tiroideas.

## Destacados

- La disfunción tiroidea y la diabetes *mellitus* se consideran dos de los desórdenes endocrinos más frecuentes en la población. Ambas patologías están muy relacionadas.
- Se realizó una revisión sistemática de estudios que estiman la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 a partir de las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma).
- Las disfunciones tiroideas son un grupo de afecciones frecuentes en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y que tienen una prevalencia diversa según variables de género, diagnóstico y progresión de la disfunción.
- La prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes *mellitus* 2 es mayor en el sexo femenino y en personas mayores de 50 años, siendo más frecuente el hipotiroidismo subclínico.

 **Correspondencia:** Valentina Olaya Lozano, carrera 122 #25-395, vía Puerto Tejada, Fundación Universitaria San Martín, Cali. Correo-e: [valentina-olaya@hotmail.com](mailto:valentina-olaya@hotmail.com)

# Systematic review and Meta-analysis on the prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

## Abstract

**Background:** Thyroid dysfunction and diabetes mellitus are considered two of the most frequent endocrine disorders in the world population and therefore in clinical practice. Diabetes and thyroid gland diseases are closely related to each other.

**Purpose:** Determine the prevalence of thyroid dysfunctions in patients with type 2 diabetes mellitus in different regions of the world through a systematic review of the evidence available today.

**Methodology:** A systematic review of studies was carried out that estimate the prevalence of thyroid dysfunctions in patients diagnosed with type 2. Diabetes mellitus was carried out according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). From 55 initially identified articles, 16% of them correspond to 32% of them, which corresponds to 32% of them. The articles selected mostly were written in English, 25% of these studies were conducted in India (4/16) and the database that contributed the most was PubMed (93%). The selected items were mostly transverse studies, with a sample size that goes from 50 to 1677 participants.

**Results:** A prevalence of thyroid dysfunction was found with high variability that goes from 8.4% to 48%, with predominance in the female sex, in people over 50 and in those with poor glycemic control.

**Conclusions:** Thyroid dysfunction represents a group of frequent conditions in patients with type 2 diabetes mellitus that can have a varied prevalence, identified in different studies that manage to measure gender variables, diagnosis and progression of dysfunction.

**Keywords:** Thyroid dysfunction, Mellitus diabetes, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, thyroid hormones.

## Highlights

- Thyroid dysfunction and diabetes mellitus are considered two of the most frequent endocrine disorders in the population. Both pathologies are closely related.
- A systematic review of studies estimating the prevalence of thyroid dysfunctions in patients with type 2 diabetes mellitus was performed based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prisma) recommendations.
- Thyroid dysfunctions are a group of common conditions in patients with type 2 diabetes mellitus and have a diverse prevalence according to variables of gender, diagnosis, and progression of dysfunction.
- The prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus 2 is higher in the female sex and in people older than 50 years, with subclinical hypothyroidism being more frequent.

## Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica, acompañada variablemente de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. Los orígenes y la patogenia de esta enfermedad pueden ser diferentes, pero conducen inevitablemente a cambios en el funcionamiento normal de la secreción de insulina, la sensibilidad a los efectos hormonales o ambos (2). El diagnóstico generalmente se realiza en individuos sintomáticos y asintomáticos mediante pruebas de laboratorio que incluyen la medición de niveles glucémicos en plasma, prueba de tolerancia oral a la glucosa o valores de hemoglobina glicosilada.

Por su parte, la disfunción tiroidea (DT) es un conjunto de alteraciones de la glándula tiroidea que se presenta como hipertiroidismo o

hipotiroidismo, afectando los niveles de tirotrópina (TSH) y hormonas tiroideas (T3: triyodotironina, T4: tiroxina). Su diagnóstico se realiza por medio de pruebas de laboratorio que evalúan los niveles circulantes de dichas hormonas y anticuerpos antitiroideos de ser necesario. Al igual que en la DM2, esta es una entidad en la que resulta afectado el sistema endocrino, siendo más común en la población diabética tipo 2 en comparación con la población que no padece esta patología (3).

En las últimas décadas se ha observado un aumento en la prevalencia e incidencia de estas enfermedades, principalmente en países de medianos y bajos ingresos, dicho aumento se ha relacionado fundamentalmente con la nutrición, el metabolismo y el estilo de vida de la población (4). Las enfermedades no transmisibles son responsables del 80% de las muertes en el mundo, matan a 38 millones de personas cada año, 28 millones mueren en los países de ingreso bajos y

medios, 16 millones de las muertes se producen en personas menores de 70 años de edad (5).

El aumento de hábitos inadecuados de alimentación y sedentarismo contribuye a elevadas tasas de obesidad que van en paralelo con el síndrome metabólico. Este cuadro es considerado el mayor riesgo en el desarrollo de la diabetes *mellitus* tipo 2, que se convierte en una patología cuyas complicaciones tienen un impacto importante a nivel social, económico y sanitario, estableciéndose como uno de los problemas de salud pública más importantes en la actualidad (6).

Por otra parte, en la población general las disfunciones tiroideas pueden variar dependiendo de cada paciente, basadas principalmente en factores como edad avanzada, género, consumo de cigarrillo, estrés, baja o alta ingesta de yodo en diferentes regiones, antecedentes familiares de patologías relacionadas, antecedentes de radiaciones y de cirugía de tiroides, periodo posparto, medicación de anti-tiroideos, déficit de hierro, nivel basal de TSH y presencia de anticuerpos anti-tiroideos, entre otros, con una variabilidad marcada en pacientes diabéticos (7).

En los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 es importante diagnosticar y tratar tempranamente las disfunciones tiroideas, debido a que estas empeoran el pronóstico y la calidad de vida del paciente, pues al no ser reconocida puede alterar el control metabólico y aumentar el riesgo o la predisposición a padecer enfermedades cardiovasculares (8).

Al tener en cuenta lo anterior, se realizó la presente investigación con el propósito de determinar la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en diferentes regiones del mundo, a través de una revisión sistemática de la evidencia disponible en la actualidad.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática de estudios observacionales conducida conforme a las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma) (9). Para la formulación de la pregunta estructurada de investigación se consideró la

estructura Pecot (10), la cual se refiere a P: población, E: exposición, C: comparación, O: resultado y T: tiempo, teniendo en cuenta el tipo de estudios. Para esta investigación se consideró como población (P) a los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, las variables exposición (E), tiempo (T) y comparación (C) no aplican en este estudio, mientras que la variable resultado (O) principal corresponde a la prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes con diabetes.

La búsqueda de información se realizó entre marzo y septiembre del 2021 con información recolectada de las siguientes bases de datos: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Lilacs. Se definieron como palabras clave de búsqueda: diabetes *mellitus* y enfermedades o disfunciones tiroideas (Thyroid Diseases OR Thyroid dysfunction), tomadas a partir de los tesauros MeSH y DeCS, garantizando una búsqueda específica de la mejor evidencia disponible del tema en estudio.

Las búsquedas solo incluyeron artículos publicados en los últimos seis años (2016–2021). La estrategia de búsqueda utilizada en las diferentes bases de datos y motores de búsqueda correspondió a los descriptores: (Thyroid Diseases OR Thyroid dysfunction) AND (Diabetes *mellitus*).

## Criterios de selección

Se incluyeron únicamente artículos publicados en revistas indexadas que cumplieron las siguientes condiciones:

- Estudios observacionales
- Estudios en población mayor a 18 años
- Estudios en población con diabetes *mellitus* tipo 2, donde se evaluó la presencia de algún trastorno tiroideo
- Estudios en idioma inglés o español

Una vez terminado el proceso de inclusión, se depuró el cuerpo de la evidencia excluyendo los siguientes:

- Estudios que no evalúen prevalencia de disfunciones tiroideas asociadas a diabetes *mellitus*
- Estudios con bajo rigor metodológico según lista de chequeo Strobe (11)



## Definición de variables

Las variables que se consideraron en este estudio fueron: autor, año de publicación, tipo de estudio, base de datos, tamaño de la muestra, tipo de población, idioma, región del mundo, proporción de disfunciones tiroideas y prevalencia.

## Selección por título

Los artículos consolidados fueron leídos por los investigadores de forma paralela e independiente, teniendo en cuenta los respectivos títulos y su coherencia con el objetivo de estudio. Cada artículo fue incluido cuando al menos dos investigadores estaban de acuerdo, con el fin de mejorar la calidad de la investigación.

## Selección por resumen

Después de seleccionar los artículos, estos fueron asignados de forma aleatoria a dos investigadores que debían leer el resumen del artículo de forma paralela e independiente. Según la lectura que cada investigador realizaba se definía si se incluía o no el artículo, es decir, si los dos investigadores estaban de acuerdo. Si solo un investigador estaba de acuerdo con su inclusión, el artículo era enviado a un tercero que definía su inclusión. Este proceso se realizó en paralelo con la selección por título.

## Selección por artículo completo

Los artículos preseleccionados fueron leídos en su totalidad, se realizó la evaluación de los 22 ítems relacionados en la lista de chequeo Strobe para estudios transversales de *Equator Network* (<https://www.equator-network.org/>), excluyendo estudios en los que al realizar la lectura completa no se cumplía con los criterios de tipificación o aquellos que no tenían los requisitos mínimos en el componente metodológico como el diseño,

los participantes, las variables, las fuentes de información y el control de sesgos, según la lista de chequeo.

## Plan de análisis

Se realizó la descripción de la búsqueda de artículos desde la fase inicial de identificación hasta la fase final de inclusión. Esta fue presentada por medio de tablas de frecuencia del volumen de artículos por parte de cada uno de los cuatro investigadores, describiendo el proceso por medio de un flujograma y siguiendo los lineamientos Prisma para revisiones sistemáticas. La síntesis cualitativa del cuerpo de la evidencia recolectada correspondió a 16 artículos, de los que se realizó caracterización por autor, año de publicación, idioma, región, tipo de estudio, muestra, tipo de pacientes y la prevalencia de disfunción tiroidea, presentados en tablas y gráficos de barra utilizando Microsoft Excel 2013®.

La síntesis cuantitativa del cuerpo de la evidencia se realizó por medio de un *forest plot*, graficando la prevalencia de disfunción tiroidea acompañada de su intervalo de confianza, estimando la prevalencia global por medio del modelo de efectos aleatorios, debido a que los indicadores como el I cuadrado y la prueba Q indicaron una heterogeneidad moderada. Los datos fueron presentados en un gráfico de bosque y se tabularon los principales estadísticos utilizados utilizando el paquete "meta" del *software R* 4.1.2.

## Resultados

### Búsqueda inicial

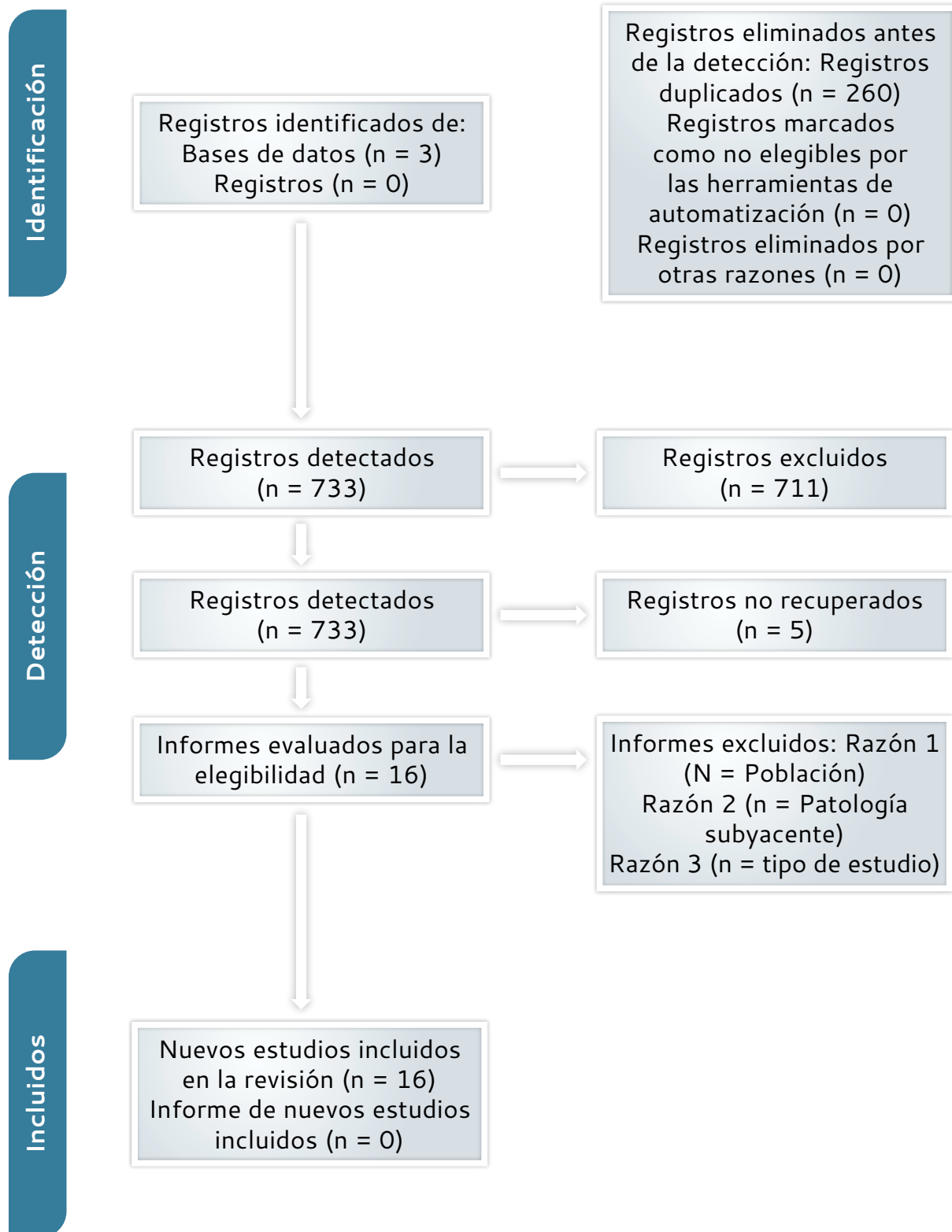
Al revisar los 59 artículos se identificaron 14 duplicados, quedando 81 artículos únicos (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de la búsqueda por base de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros	Búsqueda inicial	Enlace
PubMed	(Thyroid Diseases OR Thyroid dysfunction) AND (diabetes mellitus)	Últimos seis años (2015–2020), humanos, inglés y español adultos: 19+ años	617	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28Thyroid+Diseases%29+OR+%28thyroid+dysfunction%29%29+AND+%28diabetes+mellitus%29&amp;filter=dates.2015-2020&amp;filter=humani.humans&amp;filter=ang.english&amp;filter=ang.spanish&amp;filter=age.alladult&amp;sort=date">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28Thyroid+Diseases%29+OR+%28thyroid+dysfunction%29%29+AND+%28diabetes+mellitus%29&amp;filter=dates.2015-2020&amp;filter=humani.humans&amp;filter=ang.english&amp;filter=ang.spanish&amp;filter=age.alladult&amp;sort=date</a>
Lilacs	(Thyroid Diseases OR Thyroid dysfunction) AND (diabetes mellitus)	Últimos seis años (2015–2020), inglés y español	376	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?u_filter%5B%5D=fulltext&amp;u_filter%5B%5D=db&amp;u_filter%5B%5D=mj_cluster&amp;u_filter%5B%5D=type_of_study&amp;u_filter%5B%5D=la&amp;fb=&amp;output=&amp;ang=es&amp;from=1&amp;sort=&amp;ang=&amp;count=&amp;page=1&amp;skfp=&amp;index=&amp;q=%28Thyroid+Diseases%29+OR+%28thyroid+dysfunction%29+AND+%28diabetes+mellitus%29&amp;where=&amp;filter%5B%5D%5B%5D=en&amp;filter%5B%5D%5B%5D=es&amp;range_year_start=2015&amp;range_year_end=2020">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?u_filter%5B%5D=fulltext&amp;u_filter%5B%5D=db&amp;u_filter%5B%5D=mj_cluster&amp;u_filter%5B%5D=type_of_study&amp;u_filter%5B%5D=la&amp;fb=&amp;output=&amp;ang=es&amp;from=1&amp;sort=&amp;ang=&amp;count=&amp;page=1&amp;skfp=&amp;index=&amp;q=%28Thyroid+Diseases%29+OR+%28thyroid+dysfunction%29+AND+%28diabetes+mellitus%29&amp;where=&amp;filter%5B%5D%5B%5D=en&amp;filter%5B%5D%5B%5D=es&amp;range_year_start=2015&amp;range_year_end=2020</a>
Scielo	(Thyroid Diseases OR Thyroid dysfunction) AND (diabetes mellitus)	Últimos seis años (2015–2020)	9	<a href="https://search.scielo.org/?fb=&amp;q=%28*Thyroid+Diseases%29+OR+%28thyroid+dysfunction%29+AND+%28diabetes+mellitus%29&amp;ang=pt&amp;count=15&amp;from=1&amp;output=site&amp;sort=&amp;format=summary&amp;page=1&amp;where=&amp;filter%5Byear_cluster%5D%5B%5D=2015&amp;filter%5Byear_cluster%5D%5B%5D=2016&amp;filter%5Byear_cluster%5D%5B%5D=2020&amp;filter%5Byear_cluster%5D%5B%5D=2017">https://search.scielo.org/?fb=&amp;q=%28*Thyroid+Diseases%29+OR+%28thyroid+dysfunction%29+AND+%28diabetes+mellitus%29&amp;ang=pt&amp;count=15&amp;from=1&amp;output=site&amp;sort=&amp;format=summary&amp;page=1&amp;where=&amp;filter%5Byear_cluster%5D%5B%5D=2015&amp;filter%5Byear_cluster%5D%5B%5D=2016&amp;filter%5Byear_cluster%5D%5B%5D=2020&amp;filter%5Byear_cluster%5D%5B%5D=2017</a>
Total			1002	

Fuente: elaboración propia.





**Figura 1.** Flujograma que representa el proceso de selección

**Fuente:** elaboración propia.

### Incluido por título

De los 733 artículos únicos incluidos en la búsqueda inicial, en 11 artículos concordaron tres investigadores en su inclusión y en otros 11 artículos concordaron dos investigadores, así, en esta etapa quedaron incluidos 22 artículos. Los 711 artículos restantes se excluyeron debido a que el título de estos estudios no correspondía con los criterios de inclusión.

El porcentaje de inclusión en esta etapa fue del 3% (tabla 2) y hubo consenso entre los investigadores, se debatió el nivel de aporte intelectual de los artículos científicos nombrados y se eligió una metodología de selección concordante con los objetivos del trabajo.

**Tabla 2.** Cantidad de investigadores que concordaron en la inclusión por título

Cantidad de investigadores que concordaron en la inclusión	Cantidad de artículos
3	11
2	11
1	22
Total	44

**Fuente:** elaboración propia.

### Inclusión por resumen

De los 22 artículos seleccionados por título se incluyeron inicialmente 15 artículos por resumen y se presentaron tres desacuerdos, de los cuales dos fueron incluidos y uno excluido. El consenso se basó en el acuerdo de los investigadores con respecto a la validación científica o aporte significativo al área o campo de la medicina. Finalmente, se incluyeron por resumen 17 artículos con un porcentaje de inclusión en esta etapa del 77%.

El proceso de conciliación o consenso en esta investigación fue importante en la medida que este respeta los planteamientos modernos como procesos estructurales del diagnóstico en la investigación científica, desde una perspectiva

holística. Es así como se afirma que la holística alude a la tendencia que permite entender los eventos desde el punto de vista de las múltiples interacciones que los caracterizan y corresponde a una actitud integradora, como también a una teoría explicativa que orienta hacia una comprensión de los procesos y de los protagonistas (12).

### Inclusión por artículo completo

De los 17 artículos incluidos por resumen, se incluyeron finalmente 16 artículos al leer el texto completo. La exclusión del artículo restante se debió a que no presentaba datos de prevalencia de disfunciones tiroideas o estas no eran claras. La descripción del proceso se presenta en la figura 1.

### Descripción de los artículos seleccionados

Finalmente, a partir de 55 artículos inicialmente identificados, se pudieron incluir en este estudio 16, lo que corresponde a un 32%. Los 16 artículos

seleccionados fueron redactados principalmente en idioma inglés, la región del mundo en la que más se realizaron estos estudios fue en India (4/16 = 25 %) y la base de datos que más contribuyó con estos artículos fue PubMed (93%).

**Tabla 3.** Artículos seleccionados

Titulo	Referencia	Año de publicación	Base de Datos	Idioma	Región del Mundo
Frequency of thyroid dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetic patients attended at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza	(13)	2015	Lilacs	Español	Perú
Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i>	(7)	2016	Scielo, PubMed, Lilacs	Español	Argentina
Disfunción tiroidea en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 ¿Una asociación frecuente?	(14)	2016	Scielo	Español	Paraguay
Prevalence of Hypothyroidism and Its Association with Diabetes <i>Mellitus</i> in Patients of an Ambulatory Clinic	(15)	2016	PubMed	Inglés	Puerto Rico
Prevalence of Thyroid Dysfunction in Autoimmune and Type 2 Diabetes: The Population-Based HUNT Study in Norway	(16)	2016	PubMed	Inglés	Noruega
Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i> Patients	(17)	2017	PubMed	Inglés	Indonesia
Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes <i>mellitus</i> patients	(18)	2017	PubMed	Inglés	India
Study of Thyroid Disorders among Type 2 Diabetic Patients Attending a Tertiary Care Hospital	(19)	2017	PubMed	Inglés	Bangladesh
The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i>	(20)	2017	PubMed	Inglés	China
Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i>	(21)	2018	PubMed	Inglés	India
Prevalence of thyroid disorders in North Indian Type 2 diabetic subjects: A cross sectional study	(22)	2018	PubMed	Inglés	India

Type 2 diabetes <i>mellitus</i> and thyroid disease: a two-sided analysis	(23)	2018	PubMed	Inglés	Eslovaquia
Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i>	(24)	2019	PubMed	Inglés	Egipto
Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes—A multicenter cross-sectional observational study across China	(25)	2019	PubMed	Inglés	China
The prevalence and incidence of thyroid dysfunction in patients with diabetes – a longitudinal follow-up study	(26)	2020	PubMed	Inglés	Irlanda
A Study of Association of Thyroid Dysfunctions in Patients with Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i>	(27)	2020	PubMed	Inglés	India

**Fuente:** elaboración propia.

Los artículos seleccionados fueron principalmente de tipo transversal, con un tamaño de muestra que va desde 50 hasta 1677 participantes en los estudios.

**Tabla 4.** Descripción metodológica y artículos seleccionados

Título	Referencia	Año de publicación	Tipo de estudio	Muestra	Tipo de pacientes	Prevalencia de Disfunción Tiroidea
Frequency of thyroid dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetic patients attended at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza	(13)	2015	Estudio transversal	179	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	8,38 %

Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i>	(7)	2016	Estudio observacional transversal	205	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	48% (n = 92)
Disfunción tiroidea en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 ¿una asociación frecuente?	(14)	2016	Estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal	254	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	9,45% (24 de 254)
Prevalence of Hypothyroidism and Its Association with Diabetes <i>Mellitus</i> in Patients of an Ambulatory Clinic	(15)	2016	Estudio transversal	200 es el total, pero con diabetes hay 44	Pacientes adultos (21 años en adelante) que acudieron a la consulta externa de Medicina Familiar. De 200, son 44 que tienen diabetes.	22,7%
Prevalence of Thyroid Dysfunction in Autoimmune and Type 2 Diabetes: The Population-Based HUNT Study in Norway	(16)	2016	Estudio transversal	34 235 participantes de HUNT 2 (1995-1997) y 48 809 participantes de HUNT 3 (2006-2008) participaron en el estudio	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 1 y 2	HUNT 2: Mujeres: Hipotiroidismo: 12,7 (10,6-15,3) Hipertiroidismo: 6,6 (5,1-8,7) Hombres: Hipotiroidismo: 6,3 (4,6-8,4) Hipertiroidismo: 3,4 (2,2-5,0) HUNT 3: Mujeres: Hipotiroidismo: 16,5 (13,9-19,4) Hipertiroidismo: 5,9 (4,3-8,0) Hombres: Hipotiroidismo: 5,6 (4,3-7,5) Hipertiroidismo: 1,8 (1,1-3,1)

Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i> Patients	(17)	2017	Estudio transversal	364	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	9,9%
Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes <i>mellitus</i> patients	(18)	2017	Estudio transversal basado en hospitales	713	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	16,2%
Study of Thyroid Disorders among Type 2 Diabetic Patients Attending a Tertiary Care Hospital	(19)	2017	Estudio transversal	200	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 y sanos	DM2 23,5%, No diabéticos 12%
The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i>	(20)	2017	Estudio transversal	1662	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	6,8 %
Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i>	(21)	2018	Estudio retrospectivo	1152	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i>	Hipotiroidismo clínico: 9,83% Hipotiroidismo subclínico: 5,9%
Prevalence of thyroid disorders in North Indian Type 2 diabetic subjects: A cross sectional study	(22)	2018	Estudio transversal basado en hospitales	250	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	28%
Type 2 diabetes <i>mellitus</i> and thyroid disease: a two-sided analysis	S Sotak, M Felsoci, I Lazurova. (23)	2018	Estudio bilateral	2120	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 y disfunción tiroidea	5%

Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i>	(24)	2019	Estudio transversal	400	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 y sanos	29%
Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes-A multicenter cross-sectional observational study across China	(25)	2019	Estudio de seguimiento longitudinal	1677	Paciente con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	23,79%
The prevalence and incidence of thyroid dysfunction in patients with diabetes - a longitudinal follow-up study	(26)	2020	Observación transversal	730	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 1 y 2	12,40%
A Study of Association of Thyroid Dysfunctions in Patients with Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i>	(27)	2020	Estudio transversal	50	Pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2	16%

**Fuente:** elaboración propia.

La prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes participantes de los estudios seleccionados va desde 8,4% hasta 48%.

Al evaluar la amplitud de los intervalos de confianza del *forest plot* se evidencia alta variabilidad en los tamaños muestrales como se observa en la tabla 5, con muestras entre los 50 y los 1677 participantes. La estimación global

de la prevalencia se ubicó en 19,56% IC 95% (13,9-25,1); sin embargo, es poco lo que se puede concluir frente a dicha estimación, puesto que los estadísticos evaluados presentan alta heterogeneidad, dado que hay factores como la edad, las comorbilidades, la progresión de la enfermedad, entre otras que influyen sobre la prevalencia de disfunciones tiroideas, como el



12 que indicó una alta heterogeneidad, puesto que está por encima del 75% o la prueba de heterogeneidad Q que rechazó la hipótesis nula, que

concuera con el hecho de que las diferencias encontradas en la prevalencias se deben al azar (figura 2).

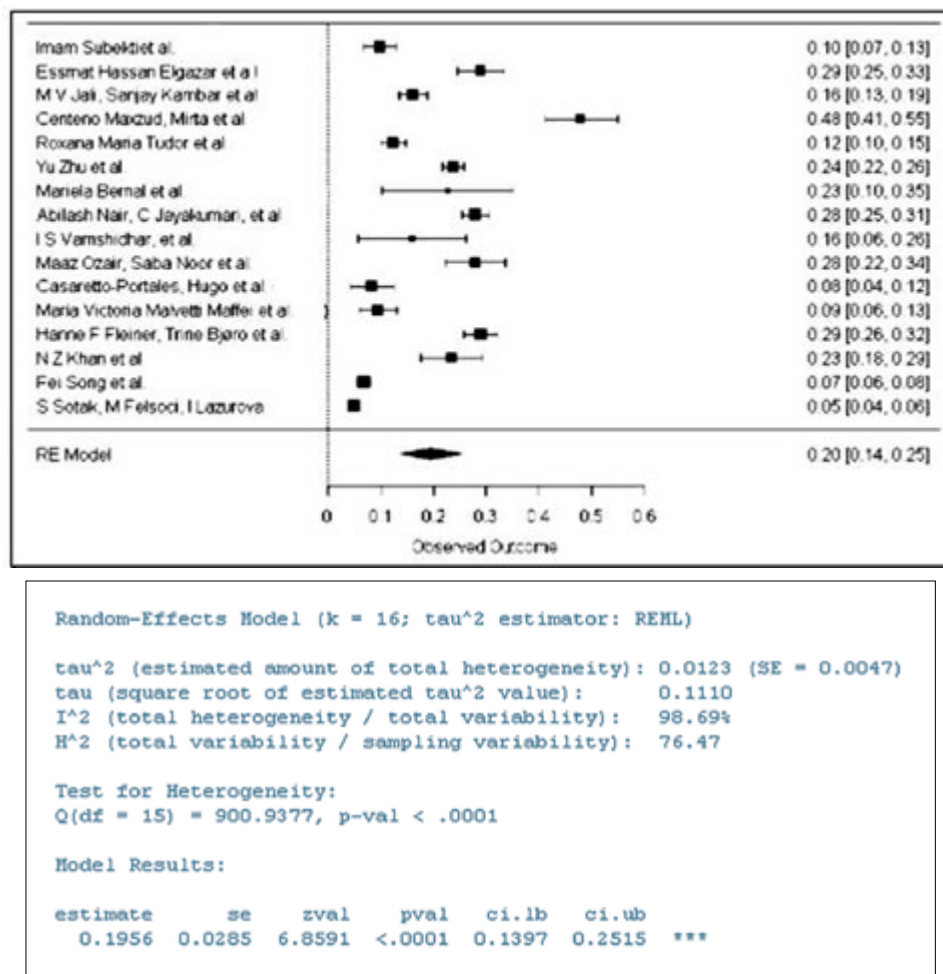


Figura 2. Metaanálisis sobre prevalencia de disfunción tiroidea en estudios seleccionados

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

Los resultados de los estudios incluidos mostraron que la disfunción tiroidea presenta una frecuencia que va desde 6,8% (20) hasta 48% (7) y esta disfunción puede partir de hipertiroidismo o hipotiroidismo. Un estudio transversal hospitalario en una encuesta aplicada a 713 sujetos con diabetes *mellitus* 2 encontró que la prevalencia de disfunción tiroidea en

estos pacientes era del 16,2%, siendo más alta en mujeres (25%) que en hombres (10,1%), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Con respecto a la edad se encontró que esta fue más frecuente en mayores de 50 años (19%) comparado con otros grupos etarios ( $p = 0,036$ ). El control glucémico deficiente mostró una mayor prevalencia (27,9%,  $p = 0,012$ ) (18). Un estudio realizado por Malvetti

y colaboradores, basados en historias clínicas de 254 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 mayores de 18 años, muestra disfunción tiroidea en el 9,45% y el 66,7% presentaba hipotiroidismo (41,6% variante clínica y 25% subclínica). El hipertiroidismo se presentó en el 33,3% de los pacientes, siendo clínico en el 20,8% y subclínico en el 12,5%, con mayor frecuencia en mujeres y en mayores de 50 años (14).

La mayoría de los estudios evidencian una significativa prevalencia de DT, principalmente de hipotiroidismo en pacientes diabéticos, sin embargo, en algunos estudios como el HUNT (Noruega) en que el objeto de estudio fue la prevalencia de disfunción tiroidea en diabetes autoinmune y tipo 2, no se encontró asociación entre diabetes *mellitus* tipo 2 y presencia de hipotiroidismo. No obstante, este estudio es importante en la medida en que se realizó en una muestra considerablemente grande que permitió estimaciones que redujeron el sesgo de selección en comparación con los estudios previos que han examinado la asociación entre diabetes y disfunción de la glándula tiroidea. Aunque cabe aclarar que en dicho estudio no había conocimiento de la función tiroidea de los participantes en el momento del diagnóstico de esta (16)

Las causas no autoinmunes de disfunción tiroidea o concentraciones anormales de TSH pueden llegar a tener asociación con DM2 debido a la adiposidad que se presenta en este tipo de diabetes y que puede ser causante del aumento de TSH. Sumado a ello y dados sus resultados, se evidencia que el hipertiroidismo puede aumentar la resistencia a la insulina y contribuir así al desarrollo de diabetes tipo 2, aclarando que dichos resultados no sustentan una mayor vigilancia del hipotiroidismo en personas que padecen diabetes *mellitus* tipo 2 (21).

Por otra parte, el estudio de prevalencia de disfunción tiroidea y relación con el control glucémico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 destaca que existe una gran prevalencia de patología tiroidea en pacientes diabéticos, confirmando que la diabetes *mellitus* afecta directamente el control hipotalámico de la liberación de TSH y disminuye la conversión de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) en los tejidos periféricos.

La prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 fue del 29% a diferencia del 5% en una muestra de población no diabética (25). En el caso de mujeres con diabetes *mellitus* tipo 2, la prevalencia puede asociarse con los estrógenos y su efecto sobre la globulina transportadora de tiroxina (TBG). Por otra parte, se evidencia una mayor incidencia y prevalencia de disfunción tiroidea y anticuerpos antitiroideos en mujeres (23).

Sumado a lo anterior, también se ponen en consideración los resultados de los estudios de Jali et al. (18), donde se evidenció que la prevalencia de la disfunción tiroidea en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 fue alta (16,2%), siendo el hipotiroidismo (14%) más común que el hipertiroidismo (2,2%). Por otra parte, este estudio también señala que la incidencia aumenta con la edad avanzada y el control deficiente de la glucemia, pero además sus resultados concuerdan con lo ya expuesto en otros y es que las mujeres se ven más afectadas que los hombres; sin embargo, se manifiesta que el desconocer la presencia de una alteración en los niveles de las hormonas tiroideas en la diabetes puede ser una causa principal de un control deficiente de la misma.

## Conclusión

La disfunción tiroidea representa un grupo de afecciones frecuentes en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que puede tener una prevalencia variada, identificada en diferentes estudios que alcanzan a medir variables de género, diagnóstico y progresión de la disfunción. La variabilidad en la prevalencia de la DT en pacientes con DM2 es producto de los múltiples factores que condicionan la aparición de trastornos metabólicos y que en la práctica es difícil de determinar, sobre todo si se considera la evidencia respecto de los estadios subclínicos de la disfunción tiroidea.

Este estudio tuvo en cuenta la revisión de datos importantes como antecedentes familiares, tratamientos y rango de edades, para establecer los grupos focales como técnica de investigación cualitativa en los que puede existir más incidencia de la patología o mayor riesgo. Estos grupos focales generan una alta variabilidad *per se* que

se suma a la dada por la diferencia en los tamaños muestrales de los diferentes estudios incluidos en esta investigación.

Queda demostrado que la población femenina está afectada en mayor medida que la masculina, duplicándose incluso en algunos estudios la prevalencia en el sexo femenino, algo que podría explicarse por los procesos de inmunomodulación a lo largo de la vida de la mujer relacionados con fenómenos fisiológicos como el embarazo o la menstruación y su influencia directa con los estrógenos en las células foliculares tiroideas, además de su efecto sobre la globulina transportadora de tiroxina (TBG) (18). La adiposidad es un factor que requiere de estudios adicionales para determinar cómo influye en la prevalencia de disfunción tiroidea por el aumento en las concentraciones de TSH, sobre todo en el sexo femenino, pero fundamentalmente en pacientes insulino dependientes en los que el hipertiroidismo puede aumentar la resistencia a la insulina.

Con respecto a la variable edad, se ha encontrado que estas patologías se presentan con mayor frecuencia en mayores de 50 años, pudiendo deberse a la falta de un registro oportuno del diagnóstico o a diabetes no detectada, que se suma a una tendencia a la resistencia a la insulina y al deterioro de la función de las células beta, que se puede asociar también al paso de los años debido a la disminución de la capacidad de autorregulación endocrina asociada al envejecimiento. Por lo tanto, la disfunción tiroidea se convierte en una consecuencia negativa adicional para pacientes mayores con DM2. En estos, es también importante considerar el efecto del control glicémico sobre la prevalencia de disfunción tiroidea, siendo mucho mayor en aquellos pacientes que tienen un mal control glucémico que podría asociarse también con el aumento de la edad y la disminución de la capacidad del cuerpo para mantener su equilibrio homeostático, aunque esta relación no se profundizó en los datos de este estudio.

Al considerar que los antecedentes obtenidos en los diferentes estudios sobre la prevalencia de DT en DM2 no son despreciables, se sugiere un análisis de estos datos para determinar la recomendación de un seguimiento regular de la

función tiroidea en personas con DM2, al tener en cuenta el deterioro metabólico y cardiovascular que surge de un trastorno tiroideo no diagnosticado en estos pacientes y que contribuye a agravar su condición.

## Declaración de fuentes de financiación

La financiación de esta investigación consistió en recursos particulares de los investigadores. No se recibió apoyo o recurso adicional de capital privado o público.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

- [1] Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, Clemente EL, Vasconcellos MD, Pereira LC, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes *mellitus*. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):1–5. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-58>
- [2] Harreiter J, Roden M. Diabetes *mellitus*–Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(supl. 1):6–15. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>
- [3] Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes *Mellitus*: Two Closely Associated Disorders. *Endocrine Rev*. 2019;40(3):789–824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
- [4] Liberman C. Prevalencia e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos. *Rev Méd Clínica Las Condes*. 2013;24(5):735–41. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70217-7](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70217-7)
- [5] Castañeda–Porrás O, Segura O, Parra AY. Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, Trinidad–Casanare. 2018;24(1). <https://doi.org/10.22517/25395203.14631>

- [6] Hernández MM, Batle MA, Martínez B, San-Cristobal R, Pérez-Díez S, Navas-Carretero S, et al. Alimentary and lifestyle changes as a strategy in the prevention of metabolic syndrome and diabetes *mellitus* type 2: milestones and perspectives]. *An Sist Sanit Navar*. 2016;39(2):269–89. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0267>
- [7] Centeno M, Gómez L, Fregenal M, Calafiore F, Córdoba M, D'Urso M, et al. Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. *Medicina*;76(6).
- [8] Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes *Mellitus*: Two Closely Associated Disorders. *Endocrine Rev*. 2019;40(3):789–824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
- [9] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- [10] Trillos C. La pregunta, eje de la investigación. Un reto para el investigador. Universidad del Rosario. 2017. <https://revistas.urosario.edu.co/xml/562/56253119001/html/index.html>
- [11] STROBE. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. S. f. <https://www.strobe-statement.org/>
- [12] Vallejos Y. Forma de hacer un diagnóstico en la investigación científica. Perspectiva holística. Teoría y praxis investigativa. 2008;3(2):11–22. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3700944>
- [13] Casaretto-Portales H, Arévalo-Oropeza M, Mass-Ubillus G, Solís-Villanueva J. Frecuencia de disfunción tiroidea de reciente diagnóstico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Per Med Interna*. 2015;28(4).
- [14] Malvetti-Maffei MV, Báez-Cabral SA, Santa-Cruz FV. Disfunción tiroidea en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 ¿Una asociación frecuente? *Rev Virt Soc Paragu Med Interna*. 2016;3(1):33–41. [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03\(01\)33-041](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03(01)33-041)
- [15] Bernal M. Prevalence of Hypothyroidism and Its Association with Diabetes *Mellitus* in Patients of an Ambulatory Clinic. *Bol Asoc Med P R*. 2016;108(2):31–4.
- [16] Fleiner HF, Bjørø T, Midthjell K, Grill V, Åsvold BO. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Autoimmune and Type 2 Diabetes: The Population-Based HUNT Study in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):669–77. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3235>
- [17] Subekti I. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes *Mellitus* Patients. *Acta Med Indones*. 2017;49(4):314–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29348381/>
- [18] Jali MV, Kamar S, Jali SM, Pawar N, Nalawade P. Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes *mellitus* patients. *Diabet Metab Syndrome*. 2017;11 supl. 1:S105–8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.017>
- [19] Khan N. Study of Thyroid Disorders among Type 2 Diabetic Patients Attending a Tertiary Care Hospital. *Ibrahim Med Coll J*. 2009;2(2):65–6. <https://doi.org/10.3329/imcj.v2i2.2941>
- [20] Song F, Bao C, Deng M, Xu H, Fan M, Paillard-Borg S, et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Endocrine*. 2017;55(1):179–85. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1095-2>
- [21] Nair A, Jayakumari C, Jabbar PK, Jayakumar R, Raizada N, Gopi A, et al. Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes *Mellitus*. *J Thyroid Res*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5386129>
- [22] Ozair M, Noor S, Raghav A, Siddiqi SS, Chughtai AM, Ahmad J. Prevalence of thyroid disorders in North Indian Type 2

- diabetic subjects: A cross sectional study. *Diab Metab Syndr.* 2018;12(3):301-4. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.016>
- [23] Sotak S, Felsoci M, Lazurova I. Type 2 diabetes *mellitus* and thyroid disease: a two-sided analysis. *Bratisl Med J.* 2018;119(6):361-5. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2018\\_067](https://doi.org/10.4149/BLL_2018_067)
- [24] Elgazar EH, Esheba NE, Shalaby SA, Mohamed WF. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Diab Metab Syndr.* 2019;13(4):2513-7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.020>
- [25] Zhu Y, Xu F, Shen J, Liu Y, Bi C, Liu J, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes—A multicenter cross-sectional observational study across China. *PloS one.* 2019;14(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216151>
- [26] Tudor RM, Garrahy A, Woods CP, Crowley RK, Tormey WT, Smith D, et al. The prevalence and incidence of thyroid dysfunction in patients with diabetes – a longitudinal follow-up study. *Irish J Med Sci.* 2020;189(1):171-5. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02082-9>
- [27] Vamshidhar IS, Rani SS. A Study of Association of Thyroid Dysfunctions in Patients with Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Maedica.* 2020;15(2):169-73.





**Que la diabetes no detenga la pasión por vivir**

## Nutrición especializada para personas con diabetes o hiperglucemia.

- Sin azúcar añadido, sin fructosa y con maltodextrinas con bajos equivalentes de dextrosa (10-12), que favorecen el control metabólico.<sup>1-4</sup>
- 15 g de proteína por porción, con aislado de proteína de suero de leche como única fuente proteica, que apoya el mantenimiento de la masa muscular.<sup>5,6</sup>
- Micronutrición especializada que favorece la cicatrización y fortalece el sistema inmune.<sup>7,8</sup>



Registro sanitario INVIMA RSAD02188214.

**Boydorr** NUTRITION FOR LIFE | [www.boydorr.com](http://www.boydorr.com) | (601) 884 41 08 / (+57) 316 521 1458 | [help@boydorr.com](mailto:help@boydorr.com) | Boydorr Nutrition

Consulte a su médico o nutricionista  
\*Proteína de suero de leche

PROWHEY DM: Alimento en polvo de usos especiales diseñado para dar soporte nutricional enteral con sonda o vía oral a personas desnutridas o malnutridas pre y postquirúrgicos, críticos o clínicos, con diabetes o hiperglucemia, alto en proteína a base de aislado de proteína con fibra de avena.

**Bibliografía:** 1) American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. Diabetes Care. 2008;31(Suppl 1):S11-66. 2) Miller M, et al.: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:2292-333. 3) Association AD 4. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41(Supl 1):S38-50. 4) Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 de la Asociación Americana de Diabetes. Disponible en [https://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2020/12/09/44.Supplement\\_1.DC1\\_2](https://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2020/12/09/44.Supplement_1.DC1_2) crónicas. 1. a ed. Bogotá: Distribuna; 2020. 5) Joshua S. Carson; et al. Total Burn Care, Page: 287-300. ;2018. 6) Ferri A, et al. Mediators Inflamm.2017;7821672. 7) Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S. Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomized placebo controlled supplementation trials in humans. J Trace Elem Med Biol. 2013;27(2):137-42. 8) Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. Mar. 2013;7(1):31-52.

Este documento es de propiedad de BOYDORR S.A.S., por lo que su uso, reproducción, distribución requiere autorización previa y escrita por parte de dicha sociedad. Esta información no reemplaza la valoración del profesional de la salud ni la necesidad de decisiones clínicas adecuadas para cada caso.



## Revisión

# Pegvisomant: uso clínico en pacientes con acromegalia

Alejandro Román-González  <sup>1</sup>, Huber Padilla-Zambrano <sup>2</sup>,  
Carlos Alfonso Builes-Barrera <sup>1</sup>, Henry Tovar <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

<sup>3</sup>Hospital San José, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Román-González A, Padilla-Zambrano H, Builes-Barrera CA, Tovar H. Pegvisomant: uso clínico en pacientes con acromegalia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e763. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.763>

Recibido: 19/Noviembre/2020

Aceptado: 19/Abril/2022

Publicado: 18/Julio/2022

## Resumen

**Contexto:** el manejo de los pacientes con acromegalia actualmente incluye cirugía, radioterapia y terapia farmacológica. Aunque la cirugía es el tratamiento de primera línea, un gran porcentaje de pacientes van a requerir manejo adicional con radioterapia y farmacoterapia.

**Objetivo:** revisar las características farmacológicas y los estudios clínicos de pegvisomant.

**Metodología:** se revisaron las bases de datos electrónicas como Medline y Pubmed con el término pegvisomant y se analizaron los estudios clínicos y los datos relevantes de este medicamento en el manejo de acromegalia.


**Resultados:** los análogos de somatostatina constituyen el tratamiento farmacológico de primera línea indicado en las guías de práctica de esta entidad, no obstante, estudios recientes han reportado niveles muy variables de control de la enfermedad. Para lograr un mejor control se introdujo el pegvisomant, un análogo de la hormona de crecimiento que se une al receptor pero no induce cambios conformacionales para la transducción de señales y, por tanto, no inhibe la secreción de la hormona de crecimiento, sino sus efectos fisiológicos en los tejidos diana. Hasta la fecha, ha demostrado eficacia para normalizar los niveles séricos del IGF-1 tanto en monoterapia como en terapia combinada.

**Conclusiones:** si no logramos el control de la enfermedad a pesar de estos medicamentos, debemos considerar terapias de segunda línea como pasireotide o pegvisomant. Las características clínicas individuales del paciente permitirán elegir cuál es la mejor opción para nuestros pacientes. El pegvisomant es un medicamento eficaz para el control del paciente con acromegalia.

**Palabras clave:** pegvisomant, acromegalia, antagonista de GH, IGF-1, lanreotide, octreotide, pasireotide.

## Destacados

- Las tasas de control de la acromegalia con análogos de somatostatina de primera generación son bajas.
- Pegvisomant es un análogo de la GH que inhibe el receptor de esta.
- La dosis inicial es 40 mg de carga, seguidos de 10 mg/día subcutáneo.
- A la fecha, pegvisomant es el medicamento más potente para el control de la acromegalia.

 **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](mailto:alejandro.roman@udea.edu.co)

## Pegvisomant: Clinical use in acromegalic patients

### Abstract

**Background:** Currently, the management of patients with acromegaly includes surgery, radiation therapy, and drug therapy. Although surgery is the first-line treatment, a large percentage of patients will require additional management with radiotherapy and pharmacotherapy.

**Purpose:** To review the pharmacology and clinical studies of pegvisomant.

**Methodology:** Electronic databases such as Medline and PubMed were searched with the term pegvisomant. Clinical studies and relevant data regarding pegvisomant in the management of acromegaly are presented.

**Results:** Somatostatin analogs are the cornerstone of drug therapy for this entity; however, recent studies have reported low rates of disease control. To achieve better control, Pegvisomant has been introduced. This drug is a growth hormone analog that binds to the receptor but does not induce conformational changes for signal transduction. Therefore, it does not inhibit growth hormone secretion but rather its physiological effects on target tissues. To date, it has shown efficacy in normalizing serum IGF-1 levels both in monotherapy and in combination therapy.

**Conclusions:** Absence of acromegaly control despite first line treatment should trigger consideration of second line treatment like pegvisomant or pasireotide. Individual characteristics allow the clinician to choose the better option to the patient. Pegvisomant is an effective drug to control this disease

**Keywords:** Pegvisomant, acromegaly, GH antagonist, IGF-1, lanreotide, octreotide, pasireotide.

### Highlights

- Acromegaly control rates with first-generation somatostatin analogs are low.
- Pegvisomant is a GH analog that inhibits the GH receptor.
- The initial dose is 40 mg loading, followed by 10 mg/day subcutaneously.
- To date, pegvisomant is the most potent drug for the control of acromegaly.

## Introducción

La acromegalia es un trastorno endocrino poco frecuente caracterizado por un exceso en la secreción de la hormona de crecimiento (GH) (1) que conlleva a un aumento de la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1) (2). Generalmente, esta entidad es causada por la presencia de adenomas somatotropos de la glándula hipofisaria (3).

En la acromegalia se producen diversas manifestaciones como el agrandamiento de las manos y los pies, y complicaciones graves como comorbilidades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y también un incremento de la tasa de cáncer, particularmente de colon (4). El exceso de la GH e IGF-1 generan una disminución en la esperanza de vida (2) y aumentan la mortalidad de dos a tres veces, principalmente por enfermedad cardiovascular (5), por lo tanto, al normalizar tanto el IGF-1 como la GH, la mortalidad a largo plazo disminuirá (6).

El objetivo del manejo de esta entidad es la mejoría de los síntomas, el control del crecimiento tumoral (7), la reversión de los efectos que produce la hipersecreción de la GH (2, 3) y la normalización los niveles séricos de IGF-1 (2, 8). Los tratamientos actuales incluyen la resección tumoral, la radioterapia y la terapia farmacológica (3, 9).

Aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de primera línea, solo el 40-75% de los pacientes en general y menos de la mitad de los pacientes con macroadenomas (que representan la mayoría de los casos) logran un control o una curación (5, 10), por lo cual, aproximadamente el 40% de los pacientes va a requerir manejo adicional, el cual puede incluir radioterapia o farmacoterapia (8).

La radioterapia ha demostrado un efecto retardado, ineficacia en la normalización de las concentraciones séricas de IGF-1 (10) y una alta incidencia de panhipopituitarismo (3, 10), por lo tanto, la farmacoterapia es útil para el control

sin radioterapia previa o mientras se esperan los efectos de la misma (8).

El tratamiento farmacológico incluye los análogos de la somatostatina (AS), los agonistas de la dopamina (AD) o un antagonista del receptor de GH (7, 8, 11). Los AS de acción prolongada de primera generación constituyen la piedra angular de la farmacoterapia (1, 2) en pacientes con baja probabilidad de curación quirúrgica o como terapia adyuvante posterior a la intervención quirúrgica (1). Actualmente hay disponible dos AS de acción prolongada: octreotida y lanreotida, los cuales normalizan los niveles séricos de IGF-1 en el 30-55% de los pacientes (5, 11), mediante la supresión directa de la secreción GH del tumor y puede provocar reducción tumoral (5), por lo que se considera de primera línea en pacientes con macroadenomas (1), sin embargo, estudios recientes han demostrado tasas muy variables de control con AS. Los AS de segunda generación como el pasireotide pueden mejorar el control bioquímico en pacientes con pobre respuestas a AS de primera generación, aun así, algunos pacientes requieren terapias adicionales (2).

El pegvisomant es un análogo de GH humana que se une al receptor de GH pero no causa su activación, lo que conlleva a la inhibición de la producción de IGF-1 (2, 12). Este ha demostrado ser un fármaco eficaz al antagonizar competitivamente el receptor (2), pero sin actuar sobre el tumor hipofisario (13). En el año 2000 se publica el primer informe sobre su eficacia y seguridad a largo plazo (3) y en los años 2002 y 2003 fue aprobado en Europa y Estado Unidos, respectivamente (12).

La presente revisión describe los mecanismos fisiológicos de la GH e IGF-1, la evidencia clínica

disponible y los efectos adversos del uso del pegvisomant.

## Materiales y métodos

### Mecanismos fisiológicos

#### *Hormona de crecimiento (GH)*

La GH es sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotrópicas de la hipófisis anterior (14, 15). El gen de la GH humana se ubica en el cromosoma 17q22 y está constituido por 5 exones y 4 intrones que codifican una proteína precursora de 217 aminoácidos (16). Mediante proteólisis se produce la eliminación del péptido señal amino-terminal y se origina un polipéptido maduro de 191 aminoácidos de cadena sencilla, con un peso molecular de 22 kDa (17, 18), este polipéptido se considera la isoforma de GH más predominante en la circulación (14, 19), representando el 90% de la GH plasmática (14).

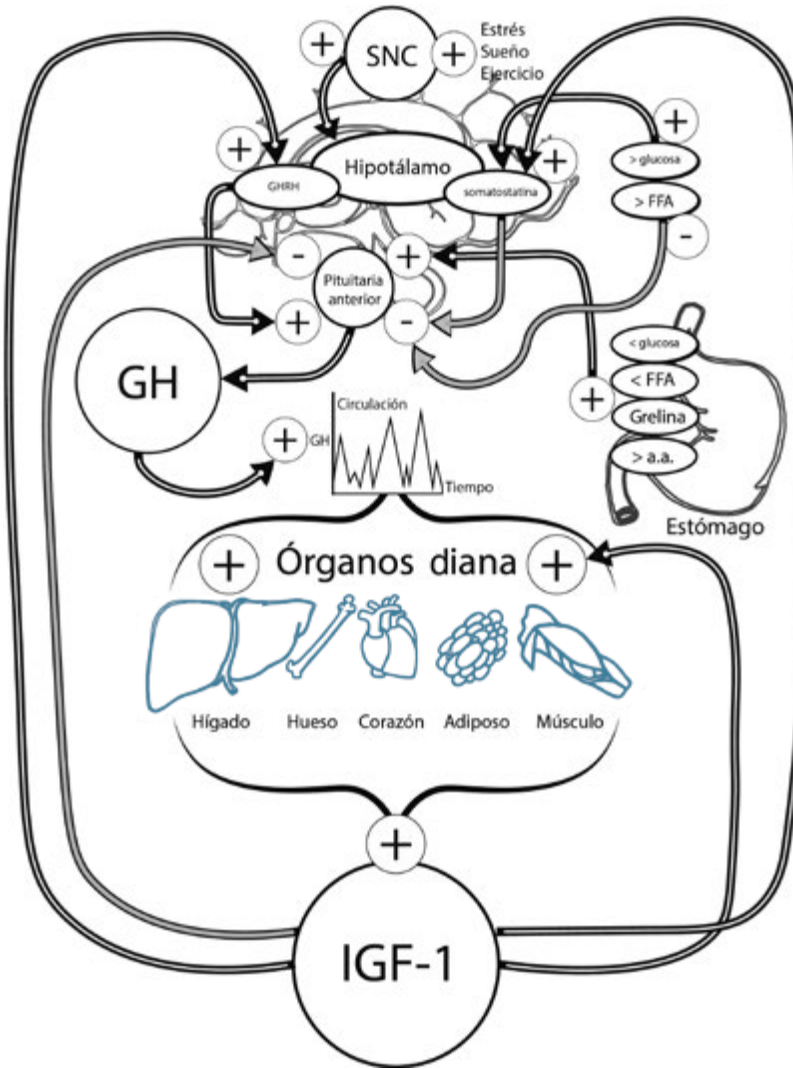
La GH posee una estructura tridimensional que comprende cuatro hélices alfa, empaquetadas estrechamente con cadenas adyacentes no helicoidales en un haz antiparalelo que contiene dos puentes de disulfuro (18, 20). Las hélices antiparalelas se conectan en un patrón de "arriba-arriba-abajo-abajo" con el núcleo del haz de cuatro hélices que contribuye a estabilizar la estructura y a mantener la configuración empaquetada (21), posee dos dominios de unión al receptor separados: el sitio 1 y el sitio 2 (22), donde el sitio 1 es de alta afinidad mientras que el 2 es más débil (23).

Son diversas las funciones fisiológicas de la GH. En la tabla 1 se describen las acciones biológicas de la GH y en la figura 1 se describe los mecanismos fisiológicos de GH/IGF-1 (18).

**Tabla 1.** Efectos fisiológicos de la GH (24)

<b>Acciones biológicas de la GH</b>	
<b>Estimula</b>	<b>Inhibe</b>
Crecimiento óseo longitudinal y remodelación ósea	Acción de la insulina
1. Proliferación de condrocitos	Síntesis de IGFBP-1
2. Proliferación de osteoblastos y depósito óseo	Síntesis de IGFBP-2
3. Proliferación de osteoclastos y resorción ósea	
4. Síntesis de colágeno tipo I	
Crecimiento del músculo esquelético (fibra, fuerza)	
Crecimiento del hígado	
Desyodación de T4 a T3	
Lipólisis	
Cetogénesis	
Gluconeogénesis	
Síntesis/renovación de proteínas	
Balance de nitrógeno corporal total	
Lactancia	
Síntesis de IGF-1	
Síntesis de la subunidad ácido-lábil	
Síntesis de IGFBP-3	
Inhibidores de la serina proteasa (SPI) 2.1 y 2.2	
Inmunomodulación (endocrina, autocrina-paracrina)	
1. Proliferación de células B y T	
2. Actividad de las células asesinas naturales	
3. Actividad de macrófagos	
4. Actividad de neutrófilos	
5. Producción de inmunoglobulinas	
6. Producción de citocinas	

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 1.** Fisiología de la GH e IGF-1 (18, 25-27)

Nota aclaratoria: la síntesis y la secreción hipofisaria de GH es estimulada por la secreción hipotalámica de GHRH e inhibida por la somatostatina. La GH se une al GHR en tejidos periféricos como músculo, hígado, hueso, corazón y tejido adiposo para inducir la síntesis del IGF-1, que proviene principalmente del hígado.

El IGF-1 disminuye los niveles de GH mediante la inhibición por retroalimentación a nivel hipotalámico e hipofisario, al reducir la GHRH aumenta la somatostatina. La grelina estimula la secreción de GHRH y podría modular la amplitud pulsátil de GH.

Abreviaturas: sistema nervioso central (SNC), hormona del crecimiento (GH), hormona liberadora de GH (GHRH), factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), ácidos grasos libres (FFA) y aminoácidos (a.a).

**Fuente:** elaboración propia.

### **GHR e interacción GH-GHR**

Una vez liberada la GH, la transducción de señales se inicia con la unión de GH a un receptor de GH (GHR) en la membrana plasmática de

los tejidos diana (figura 2) (28). El gen GHR se encuentra en el brazo corto del cromosoma 5 (19), este receptor transmembrana es miembro de la superfamilia de moléculas de citoquinas tipo 1

(20, 23) y se compone de aproximadamente 620 aminoácidos (19), este se encuentra en diferentes tejidos como hígado, tejido adiposo, músculo, próstata, riñón, placenta, corazón, cerebro y glándula mamaria (21, 27).

El GHR está conformado por un dominio N-terminal que contiene la región extracelular donde se une la hormona, un dominio transmembrana hidrófobo y un dominio C-terminal que contiene estructuras importantes en la señalización intercelular (19, 21). El receptor se elimina mediante su degradación proteolítica y un proceso continuo de internalización dependiente de ubiquitina y degradación endolisosómica (29). La escisión proteolítica del dominio extracelular genera GHBP (19, 23) y aunque su función no es clara, se considera que funciona como un reservorio de GH, modula su actividad al competir con el GHR (19), reduce la tasa de eliminación (17) y sirve como marcador de la renovación de GHR (20).

Para que se produzca una activación del receptor, se requiere la unión de la molécula a los dos sitios de unión (28, 30). Se han propuesto dos modelos de activación del GHR: el modelo de dimerización inducida por GH, en el que se describe que GH se une primero con alta afinidad a un monómero de GHR a través del sitio 1 y luego en el sitio 2, provocando un cambio conformacional en el dominio extracelular de GHR y el inicio de la señalización (19, 28, 30); y el modelo de cambio conformacional inducido por GH, en el cual se propone que la GH se une a un dímero de GHR preformado, provocando cambios conformacionales requeridos para la señalización, incluidas rotaciones en los subdominios de GHR (19, 31). Los dos sitios se acoplan a una región similar en la proteína de unión al receptor, centrada alrededor del triptófano 104 (W104) (23), dado que los sitios de unión de la GH no tienen similitudes estructurales (19).

El GHR carece de actividad quinasa intrínseca, por lo cual induce al reclutamiento y la activación de tirosinas-quinasa citoplasmáticas para la señalización, como Janus quinasa 2 (JAK2) (17, 19), constituyendo así la más utilizada por el GHR (19). Esta unión desencadena la fosforilación

de la quinasa 2 de Janus (JAK2) que induce al reclutamiento y la posterior fosforilación de STATs -1, -3, -5a y -5b (transductores de señal y activadores de la transcripción) (21, 29, 31). Posteriormente, las STAT fosforiladas se disocian del receptor y se translocan al núcleo, donde se unen a una secuencias de ADN específicas y activan la transcripción de genes sensibles a GH (figura 1) (19, 29).

Otras vías que contribuyen en la señalización de la GH son la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y los sistemas de fosfatidilinositol 3'-quinasa (PI3K) (19, 20). La activación de la vía STAT dependiente de GH da como resultado la transcripción del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1) (figura 2) (20, 31), mientras que los efectos antagonistas de la insulina de la GH en el tejido adiposo y el músculo esquelético están mediados a través de la vía PI3K (20).

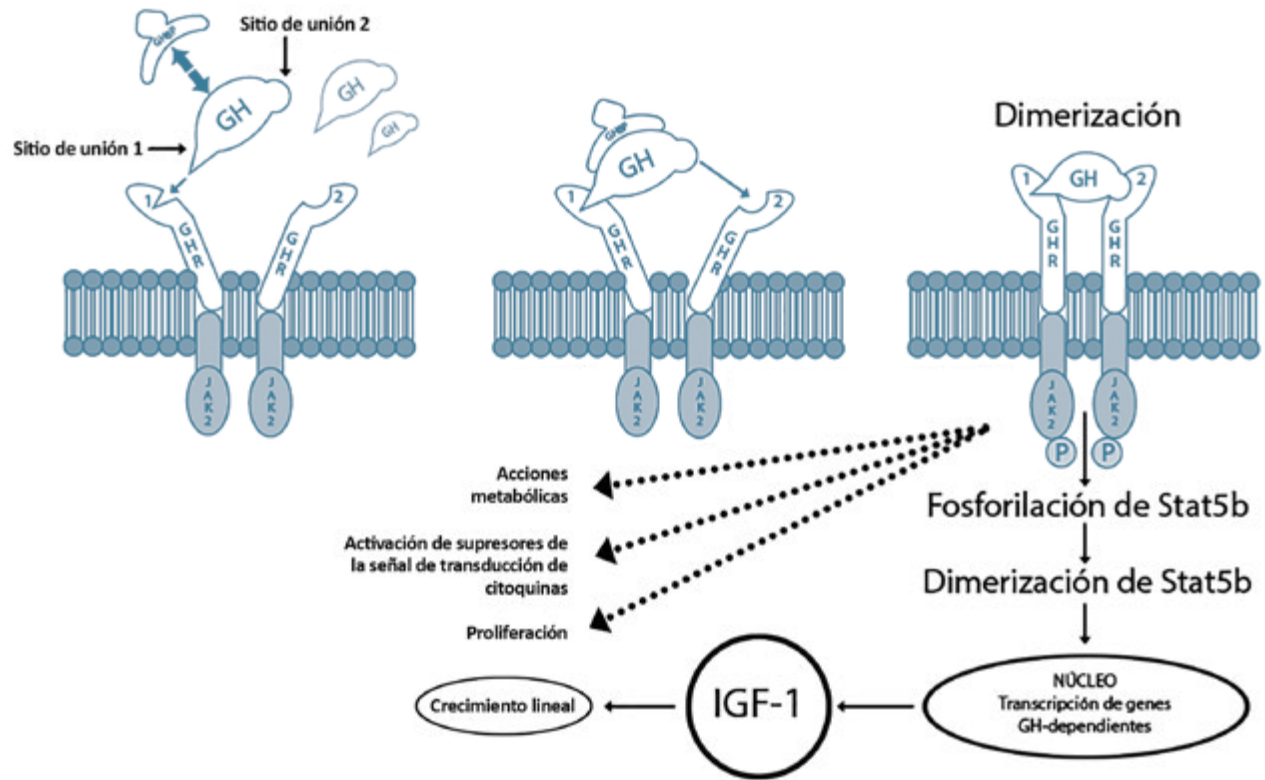
### *IGF-1 y sus efectos fisiológicos*

La producción de IGF-1 se da como resultado de la interacción de GH-GHR y su activación. Los efectos de la GH no son producidos en su gran mayoría por acción directa, sino mediados por el IGF-1 (18, 22, 23).

En el año 1976, Rinderknecht y Humbel aislaron dos principios activos del suero humano que por su semejanza estructural con la proinsulina lo denominaron "factor de crecimiento insulínico 1 y 2" (IGF-1 y 2) (33), este gen IGF-1 se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 12q23-23 (34) que codifica para el factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) (35).

El IGF-1 es una hormona polipeptídica de 70 aminoácidos con efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos, con una similitud estructural a la proinsulina (35, 36). Similar a la insulina, IGF-1 tiene una cadena A y B conectadas por enlaces disulfuro y su similitud estructural con la insulina explica la capacidad del IGF-1 para unirse (con baja afinidad) al receptor de insulina (35). Los hepatocitos producen aproximadamente entre el 70-80%, constituyendo la fuente principal de IGF-1 (24,37,38).





**Figura 2.** Mecanismo y respuesta fisiológica a la interacción GH-GHR (20, 28, 32)

**Fuente:** elaboración propia.

El receptor de IGF-1 tipo 1 (IGF-1R) humano es producto de un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 15q25-26 (35), un gen miembro de la familia de genes de la insulina (39) que comparte un 60% de homología con los receptores de insulina, pero que difiere en la especificidad y afinidad del ligando (38). Es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades  $\alpha$  de extensión extracelular y subunidades  $\beta$  transmembrana (40). La subunidad  $\alpha$  se une a IGF-1, IGF-2 e insulina, pero se une con mayor afinidad al IGF-1 (39), y la subunidad  $\beta$  contiene el dominio de tirosina quinasa que permite la transducción de señales (40). La expresión de IGF-1R en los tejidos está regulada por factores sistémicos y tisulares que incluyen GH circulante, yodotironinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de fibroblastos (41, 42).

La bioactividad de IGF está modulada por proteínas de unión a IGF (IGFBP) que facilitan su estabilidad en suero y matrices extracelulares

(36, 43). Se han caracterizados seis proteínas de alta afinidad (IGFBP 1 a 6) (43, 44) y estas se modifican con ejercicio, cirugía, embarazo, nutrición y envejecimiento (38).

El 90% de IGF-1 forma complejos con las IGFBP que modulan la disponibilidad de IGF-1 libre en los tejidos (35), juegan un papel importante en el transporte de IGF a diferentes tejidos y espacio extravascular (44); pueden limitar el acceso de IGF-1 al IGF-1R de la superficie celular, inhibiendo o potenciando su acción por su mayor afinidad por el receptor, y además pueden actuar como reservorios que liberan lentamente IGF-1, lo que permite su acción prolongada (36, 43). Aproximadamente, el 80% del IGF-1 se transporta como un complejo ternario que consta de una molécula de IGF-1, IGFBP-3 y la subunidad ácido-lábil (ALS) (27, 37, 45, 46). IGFBP-3 e IGFBP-2 son las formas más abundantes en el plasma (44) e IGFBP-3 está regulado principalmente por GH, pero también



por IGF-1 (47) y menos del 1% del IGF-1 circula como proteína libre (18).

En el hígado, la expresión del gen IGF-1 está regulada principalmente por la GH (36, 38), su producción es inhibida por los estrógenos, la anorexia nerviosa (17) y la desnutrición (17, 37). Por su parte, la insulina también inhibe la transcripción hepática de la IGFBP-1, que inhabilita la bioactividad de IGF-1 en tejidos periféricos en ayunas (37).

IGF-1 regula la producción de GH a través de un circuito de retroalimentación negativa (38) debido a que los niveles elevados de GH e IGF-1 en la circulación estimulan la liberación de

somatostatina que interactúa con los receptores de somatostatina y regula negativamente la secreción de GH de la pituitaria anterior (15, 36). La concentración sérica de IGF-1 refleja la secreción de GH de 24 horas y el envejecimiento se asocia con una disminución de la producción de GH e IGF-1 (17) (figura 1).

IGF-1 también es importante en el desarrollo fetal, el crecimiento adolescente y la homeostasis del tejido adulto, regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos (38). Algunos ejemplos relevantes de la respuesta celular a la activación del receptor de IGF-1 se describen en la tabla 2.

**Tabla 2.** Respuesta celular del IGF-1 (24)

<b>Respuestas celulares a la activación del receptor de IGF-1</b>	
<b>Función</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>Regulación de la expresión genética</b>	Inmediatamente temprano: c- fos , c- jun , junB, egr1
	Osteoblasto: osteopontina, sialoproteína ósea, procolágeno (I), fosfatasa alcalina, osteocalcina
<b>Estimulación de la miogénesis</b>	Activación temprana de genes del ciclo celular (ciclina D1 y D2)
	Supresión transitoria de factores miogénicos (miogenina, MRF4, myf5)
<b>Apoptosis</b>	Inhibición de la apoptosis en respuesta a estímulos ambientales (p. ej., hipoxia) y químicos (p. ej., fas, agentes quimioterapéuticos, abstinencia del factor de crecimiento)
	Múltiples vías involucradas (AKT/proteína quinasa B, MAPK) que conducen a la desfosforilación de BAD
<b>Progresión del ciclo celular</b>	Activación de genes del ciclo celular
	"Factor de progresión G1"
<b>Modulación de la respuesta inmune</b>	Regulación de la producción de citocinas
	Regulación de la proliferación celular (expansión clonal)
<b>Esteroidogénesis suprarrenal</b>	Inducción de genes de enzimas esteroidogénicas
	Interactúa con ACTH para estimular la liberación de cortisol de las células adrenocorticales
<b>Producción de esteroides sexuales</b>	IGF-1/IGF-1 mejora la respuesta esteroidogénica a LH/hCG en células de Leydig
	Estimula la producción de progesterona en las células de la granulosa. Interacción sinérgica con FSH y estradiol

**Fuente:** elaboración propia.

## Resultados

### Pegvisomant

En el año 1990, Chen, Wight, Wagner y Kopchick generaron una bGH bovina con mutaciones E117L, G119R y A122D que lograron suprimir el crecimiento en ratones transgénicos al bloquear la activación del receptor (48). Estos mismos autores demostraron que la mutación G120R en la GH humana también bloqueaba su activación (49).

Posteriormente, se observó que la sustitución de glicina en la posición 120 por lisina (G120K) no permitió la activación del receptor al bloquear su unión al sitio 2 (50). Además de esta mutación, se realizaron ocho modificaciones en el sitio de unión 1 (51, 52). Estas mutaciones en conjunto dieron como resultado una molécula con actividad biológica denominada como B2036 (19).

El pegvisomant es el primer antagonista específico del GHR (53), un análogo de 40–50 kDa, cuya molécula central es B2036 (53). La B2036 está constituida por 191 aminoácidos (21, 22) con dos enlaces disulfuro internos obtenidos por expresión de células de *E. coli* de donde se extrae y se purifica (54). Posee una mutación de G120K en el sitio 2 y ocho mutaciones adicionales en el sitio 1 (21, 22). Las mutaciones del sitio de unión 1 son H18D, H21N, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S e I179T, las cuales aumentan la afinidad por la GHBP (29, 51, 52, 55) de cuatro a cinco veces en comparación con la GH (52), aunque las mutaciones en el sitio 1 aumentan la afinidad por GHBP, no cambian la afinidad por el receptor (53).

Debido al tamaño de la GH (22 kDa), esta es rápidamente eliminada por los riñones (vida media de aproximadamente 15 min) o por la internalización del complejo GH–GHR (56). Para aumentar su tamaño molecular, prolongar su vida media y reducir su inmunogenicidad, la molécula B2036 se pegila (53), esto consiste en la unión covalente de restos de polietilenglicol (PEG) (57) al aminoácido lisina (53), es por esto que de las ocho modificaciones, dos mutaciones del aminoácido lisina (lisina a alanina en la posición 168 y lisina a arginina en la posición 172) eliminan la probabilidad de pegilación del sitio de unión 1 y

asegura que este sitio permanezca accesible para su unión con el GHR (56). Clark *et al.* demostraron que la conjugación de 4,5–PEG con GH humana recombinante prolongó la vida media y aumentó su tamaño molecular a 42–46 kDa (frente a 22 kDa para la GH nativa) (58).

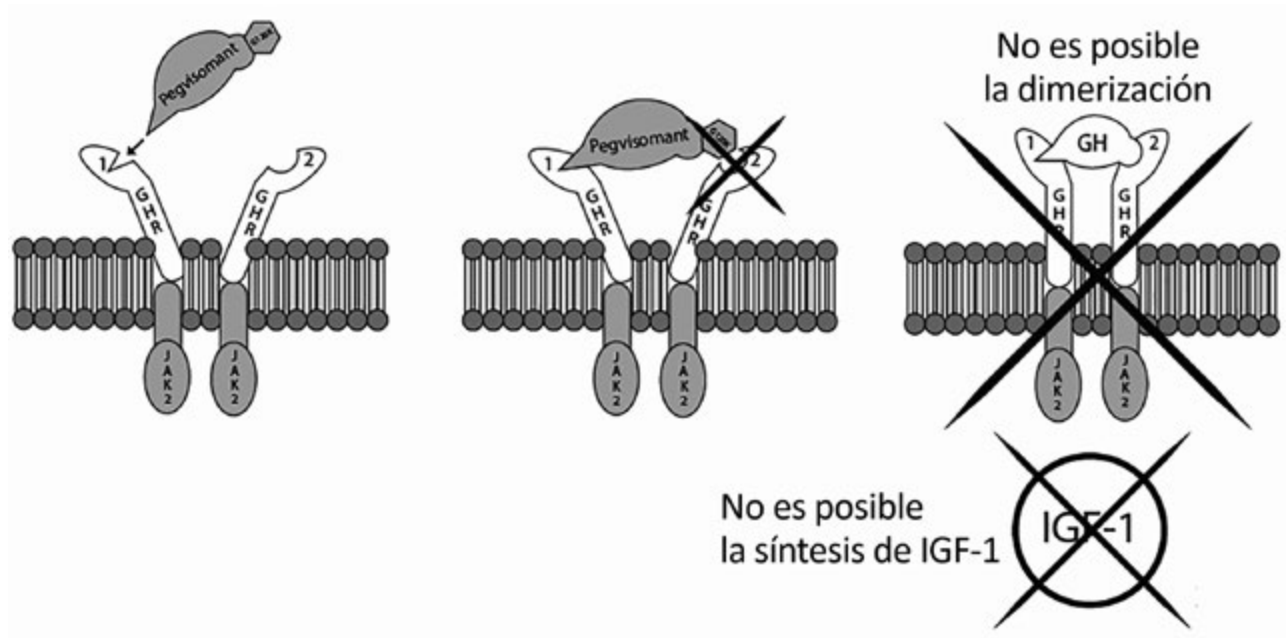
El pegvisomant está constituido por la molécula B2036 con 4–6 restos de PEG conjugados covalentemente (53), esto prolonga su vida media de 15 minutos a aproximadamente seis días (28, 59), disminuye la afinidad, aumenta su tamaño y peso molecular y altera las propiedades fisicoquímicas que conllevan a una disminución del aclaramiento sistémico (20, 21, 60). La disminución de la afinidad por el GHR trae como consecuencia un aumento de la dosis del análogo para lograr un antagonismo eficaz (20, 26, 52), por eso su eficacia se deriva de su tasa de aclaramiento muy reducida, que es una consecuencia de la pegilación (53).

El pegvisomant es un medicamento inyectable (21) que está disponible como polvo liofilizado y requiere reconstitución con 1 ml del diluyente (agua estéril) antes de su administración subcutánea y cada vial contiene 10, 15, 20, 25 y 30 mg de pegvisomant en 1 ml de solución (17, 54).

Se administra una dosis de carga de 40 mg, seguidos de 10 mg/día. Los ajustes se realizan en incrementos o disminución de 5 mg/día cada cuatro a seis semanas hasta mantener las concentraciones de IGF–1 en rangos normales para la edad. Las concentraciones séricas de IGF–1 se deben medir cada cuatro a seis semanas y se recomienda realizar pruebas de función hepática antes y después de su administración (54).

### Farmacodinamia/farmacocinética

El pegvisomant se une al sitio de unión 1 del GHR, pero no tiene la capacidad para unirse al sitio 2, evitando así la fosforilación de Jak2 y transducción de señales (figura 3), esto se traduce en un bloqueo de la unión GH–GHR, una disminución del IGF–1 (así como de otras proteínas séricas que responden a la GH) (26, 29, 54) y a un aumento de la secreción de GH por la retroalimentación IGF–1 reducida, es decir, decrece la acción de GH en lugar de inhibir su



**Figura 3.** Interacción del pegvisomant con el GHR (20, 22)

**Fuente:** elaboración propia.

secreción (29). A pesar de la homogeneidad en la secuencia de GH y prolactina, el pegvisomant no interactúa con el receptor de la prolactina, demostrando su selectividad por GHR (54).

Se desconoce si puede actuar a nivel del hipotálamo, dado el elevado peso molecular, y se asume que el pegvisomant no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), favoreciendo así un efecto indirecto a través del IGF-1/IGF-1 (4).

Un estudio analizó las concentraciones de pegvisomant en suero y LCR 18–24 h después de la inyección subcutánea de pegvisomant (20 mg) y según las mediciones del LCR, el pegvisomant no atraviesa la BHE, evitando así la inhibición del SNC y, por tanto, la capacidad de estimulación de la secreción de GH puede deberse a sus acciones fuera de la barrera, a través de la eminencia media o mediante la supresión de las concentraciones de IGF-1 (61).

La biodisponibilidad de pegvisomant después de la administración subcutánea es del 57,6% (igual que con la GH) y solo una pequeña fracción (< 0,6%) del fármaco activo se excreta en la orina. Se observó después de administrar dosis de 0,03 a 1 mg/kg una concentración sérica máxima

después de 12 a 60 horas y una variación de la vida media entre 74 y 99 h (20).

Rodvold y van der Lely reportaron una biodisponibilidad del 56,7%, volumen de distribución después de administración subcutánea de 23,3 litros y en administración intravenosa de 12,4 litros; excreción mínima por orina y un aclaramiento sistémico de 28 ml/hora (administrado en dosis de 10 a 20 mg), el cual aumentó en 0,6 ml/hora por cada kg de peso corporal superior al peso promedio de 94 kg (62).

## Resultados

### Eficacia

#### Monoterapia

El primer estudio sobre la eficacia del pegvisomant fue publicado en el año 2000, el cual reportó niveles séricos normales de IGF-1 en cualquier visita en el 54%, 81% y 89% con dosis de 10, 15 y 20 mg, respectivamente (3). Un año después se reportan concentraciones normales en el 95% de los pacientes tratados durante 12 meses o más (10). Los estudios iniciales evaluaron la

eficacia en pacientes con enfermedad persistente posterior al manejo con cirugía o radioterapia (17).

Hasta la fecha, solo se había estudiado la eficacia con un protocolo de administración diaria, sin embargo, por su vida media prolongada se evaluó la normalización del IGF-1 en dosis menos frecuentes. Jehle, Reyes, Sundeen y Freda evaluaron a 10 pacientes, de los cuales 5 (50%) lograron niveles séricos normales con una dosificación menos frecuente (63). Posteriormente, un estudio que incluyó a 7 pacientes demostró que un protocolo de administración dos veces y una vez a la semana es eficaz para controlar los niveles séricos y la disminución en el número de inyecciones puede mejorar la satisfacción del paciente (64).

Estos estudios mostraban una variabilidad en la dosis requerida para normalizar los niveles séricos de IGF-1. Un estudio evaluó si esta variabilidad estaba influenciada por factores como sexo, edad, peso y radioterapia previa. Además, las mujeres requirieron un promedio de 0,04 mg/kg más de pegvisomant que los hombres y una dosis media corregida por peso de 19,2 mg/día para normalizar el IGF-1 sérico (14,5 mg/día en hombres). En pacientes sometidos a radioterapia previa, estos requirieron una menor dosis de pegvisomant para normalizar el IGF-1 (15,2 mg/día frente a 18,5 mg/día sin radioterapia previa) (65), sin embargo, el estudio reportó la normalización de los niveles séricos en el 95% de los casos sin influencia del sexo en la dosis requerida (9).

Debido a que el IGF-1 y la GH intervienen en la patogenia de la miocardiopatía acromegálica, se evaluó el efecto del pegvisomant a corto y largo plazo en la morfología y la función cardíaca. A corto plazo, a dosis media de 25 mg/día, se lograron niveles normales en el 59% y a largo plazo en un 83%; el índice de masa ventricular izquierda presentó una mayor reducción a largo plazo, lo cual se reflejó en una disminución de la prevalencia de la hipertrofia ventricular izquierda del 50% al inicio a 17% después de 18 meses. La prevalencia de la insuficiencia cardíaca al comienzo del estudio fue de un 76% y de 8% después de 18 meses de tratamiento. Además, la normalización

del IGF-1 se asoció con una mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (13).

En el año 2009 se publica el primer estudio que compara la eficacia del pegvisomant y la octreotida de acción prolongada, excluyendo a pacientes con radioterapia o farmacoterapia previa. No se observó diferencia significativa en la eficacia de ambas monoterapias debido a que ambos normalizaron los niveles de IGF-1, sin embargo, el pegvisomant presentó una mayor eficacia en pacientes con niveles basales de IGF-1 más elevado (8).

En el año 2018 se publica el segundo análisis intermedio del Acrostudy, en el cual se notificaron niveles normales en el 53% de los casos en el primer año y de 73% a los 10 años con una dosis media de pegvisomant de 18,9 mg/día. Aunque los resultados son inferiores a los observados en ensayos clínicos, es posible que se deba a las diferencias en los criterios de normalización de IGF-1, la ausencia del esquema de titulación de la dosis y el uso de una variedad de ensayos de IGF-1 (66).

Recientemente se publicó el primer estudio multicéntrico realizado en Brasil. El estudio incluyó a 109 pacientes, de los cuales el 89% había recibido cirugía, 34% radioterapia, 99% farmacoterapia con AS y 67% con cabergolina. Al comienzo del estudio, todos los pacientes presentaban un IGF-1 por encima del límite superior normal y se utilizó pegvisomant como monoterapia en el 11% de los pacientes. La normalización de los niveles de IGF-1 se obtuvo en el 74,1% de los casos con una dosis media de 15 mg/día cuando se usó como monoterapia y 10 mg/día en terapia combinada, datos que afirman la conclusión de los ensayos clínicos (67). En el mismo año se publica un estudio multicéntrico argentino que informa resultados similares, el estudio incluyó a 75 pacientes que habían sido tratados con pegvisomant hasta por 118 meses, el 97,3% de ellos tenían antecedentes de manejo quirúrgico, radioterapia o farmacoterapia y presentaban niveles de IGF por encima del límite superior normal. El 45% recibió monoterapia con pegvisomant y el 55% terapia combinada con AS o cabergolina. Los niveles de IGF-1 se normalizaron en el 62,9% de los casos con una dosis media de 11,8 mg/día (68).

Un metaanálisis reciente de estudios observacionales longitudinales evaluó la eficacia y la seguridad de pegvisomant. Se incluyeron 31 artículos con los cuales se realizaron ocho metaanálisis (dos sobre efectividad y seis sobre seguridad). La tasa global del control de la enfermedad fue del 60,9%, pero cuando se consideró solo a los pacientes sometidos a monoterapia (cinco estudios), se encontró una tasa de control de IGF-1 global del 71,7% (4).

### Terapia combinada

Los AS de acción prolongada han sido los agentes más utilizados en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la acromegalia, pero solo logran normalizar los niveles de GH/IGF-1 en aproximadamente el 60% de los casos (8) y en el restante los suprimen de manera inadecuada (7). Aunque la monoterapia con pegvisomant logra normalizar los niveles en más del 90% de los casos, es una terapia costosa. Estos elevados costos en el manejo de los pacientes llevaron a investigar su uso en terapia combinada. En el año 2005, se publica el primer estudio que evalúa la terapia combinada con AS de acción prolongada y pegvisomant durante 42 semanas, reportando la normalización de IGF-1 en el 95% de los casos (69). Dos años después se evaluó esta terapia combinada a largo plazo, informando una normalización de los niveles en todos los pacientes del estudio (70). Posteriormente, se estudió una cohorte mayor con 141 pacientes que informó una eficacia del 97% con dosis de 80 mg/semanales (12).

Un estudio comparó la monoterapia con pegvisomant y la terapia combinada con octreotida. La normalización de los niveles séricos de IGF-1 fue similar en ambos regímenes: 56% para monoterapia y 62% en terapia combinada. Cuando se evaluaron los niveles normales en cualquier momento del estudio, se reportaron tasas de 60% y 73%, respectivamente, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo cual se sugieren ambos regímenes en pacientes resistentes a AS de acción prolongada (7). No obstante, un estudio reportó una disminución de niveles séricos en el 39% de los pacientes con el uso de pegvisomant y octreotida durante ocho meses (1).

Cuando se investigó la eficacia de la coadministración de lanreotida y pegvisomant, se observó una normalización en el 57,9% de los pacientes después de siete meses a una dosis media de 60 mg/semanal y en el 78,9% en cualquier momento (11).

El estudio PAPE fue el primero en evaluar la eficacia de la monoterapia o en combinación de pasireotide con pegvisomant, cambiando los pacientes que estaban bien controlados con AS de acción prolongada y pegvisomant. Se informó de la normalización de IGF-1 en el 73,8% de los casos y una reducción del 66,1% de la dosis de pegvisomant en las primeras 12 semanas de tratamiento con pasireotide, indicando que el pasireotide posee un efecto adicional de ahorro de pegvisomant, pero elevó la frecuencia de desarrollo de diabetes *mellitus*, que pasó de un 32,8% al 68,9% después de 24 semanas de tratamiento (2).

Bonert *et al.* realizaron un estudio aleatorizado en pacientes adultos con acromegalia y utilizaron, en un primer brazo, terapia combinada de lanreotide 120 mg/mes u octreotide LAR 30 mg mes combinado con pegvisomant 40-160 mg/semana, en un segundo brazo usaron dosis bajas de lanreotide (60 mg) u octreotide 10 mg con pegvisomant semanal, y en el otro brazo dosis bajas de análogos más pegvisomant diario de 16-50 mg. 52 pacientes fueron evaluables y el 92% lograron un control de la enfermedad independiente del control previo (el segundo brazo fue el menos costoso). Los autores concluyeron que dosis bajas de lanreotide u octreotide más pegvisomant semanal es una nueva opción para controlar la acromegalia de manera costo-efectiva (71).

La cabergolina como monoterapia se ha informado que normaliza el IGF-1 en un 20-30% de los pacientes y se ha reportado que la adición de 10 mg de pegvisomant al día durante 12 semanas logró normalizar la IGF-1 en el 68% de los casos (72).

En la tabla 3 se resume la evidencia clínica sobre el pegvisomant monoterapia y la terapia combinada.

Tabla 3. Resumen de la evidencia clínica del pegvisomant

Referencia	Año de publicación	Objetivo	# de pacientes	Duración del estudio	Dosis administrada	Control de la enfermedad (%)	Observaciones del control de la enfermedad
(3)	2000	Eficacia relacionada con la dosis de pegvisomant	112	3 meses	10 mg	54%	-
					15 mg	81%	
					20 mg	89%	
Van der Lely <i>et al</i>	2001	Eficacia del pegvisomant	160	18 meses	Dosis de 10 mg/día y se incrementó o disminuyó 5 mg/día (dosis máxima de 40 mg día)	97%	Tratados durante 12 meses o más
(63)	2005	Eficacia de la alternancia de la dosis de pegvisomant	10	20 meses	10 mg, 2 veces a la semana (2 pacientes)	50%	5 de cada 10 pacientes con protocolo diferente a la administración diaria
					10 mg todos los días (1 paciente)		
					15 mg todos los días (3 pacientes)		
					40 mg todos los días (1 paciente)		
					10 mg/cada dos días (2 pacientes)		
15 mg, 2 de cada 3 días (1 paciente)							
(69)	2005	Eficacia de terapia combinada con AS y pegvisomant	26	10,5 meses	30 mg/mes de octreotida de acción prolongada o 120 mg de lanreotida y 25 mg/semana de pegvisomant (se ajustó hasta lograr niveles normales)	81%	A la semana 18 se normalizaron los niveles en 21 de 26 pacientes
					95%	Solo completaron las 42 semanas 19 pacientes de los cuales 18 lograron niveles normales	



(65)	2007	Eficacia de dosis de pegvisomant utilizada de acuerdo con sexo, peso, edad y radioterapia previa	118	12,7 meses	Dosis de carga inicial de 80 mg de pegvisomant, se inició el tratamiento con 10 mg/día (se titularon en incrementos o disminuciones de 5 mg/día de acuerdo con los niveles de IGF-1)	-	El sexo, el peso corporal, la radioterapia previa y la GH/IGF-1/IGF-1 basal influyen en la dosis de pegvisomant necesaria para normalizar el IGF-1 sérico en pacientes con acromegalia activa
(13)	2007	Eficacia de pegvisomant a corto y largo plazo sobre la estructura cardíaca	17	18 meses	Dosis de carga inicial de 40 mg de pegvisomant, se inició el tratamiento con 10 mg/día (se titularon en incrementos o disminuciones de 5 mg/día cada seis semanas de acuerdo con los niveles de IGF-1)	59%	A corto plazo, los niveles de IGF-1 se normalizaron en 10 de los 17 pacientes
(7)	2009	Eficacia de la monoterapia con pegvisomant vs. terapia combinada con octreotida en pacientes sin radioterapia y tratamiento médico previo	27	10 meses	Dosis de 10 mg/día (se titularon en incrementos o disminuciones de 5 mg/día de acuerdo con los niveles de IGF-1). La dosis de octreotida fue la misma recibida en la visita de selección	56%	Monoterapia
(8)	2009	Comparación de eficacia de pegvisomant vs. octreotida en pacientes sin radioterapia y tratamiento médico previo	118	12 meses	Dosis de 10 mg/día de pegvisomant (se titularon en incrementos o disminuciones de 5 mg/día de acuerdo con los niveles de IGF-1). La dosis inicial de octreotida de acción corta fue de 50 µg 3 veces al día durante 4 semanas. Después de este período de adaptación, los pacientes recibieron octreotida LAR 20 mg cada 4 semanas durante 3 meses (tituló en 10 mg a intervalos de 16 semanas hasta una dosis máxima de 30 mg o 40 mg cada 4 semanas)	51%	Terapia combinada
						34%	-



Higham <i>et al</i>	2009	Eficacia de pegvisomant a largo plazo	57	91 meses	Dosis media de 15 mg	95%	-
Higham <i>et al</i>	2009	Eficacia de la dosificación semanal de pegvisomant	7	8 meses	Dosis media de 15 mg al día (rango 10-20 mg una vez al día)	Sin diferencias estadísticamente significativas	-
Van der Lely <i>et al</i>	2011	Eficacia de la coadministración de lanreotida y pegvisomant	92	7 meses	Lanreotida (120 mg/mes) y pegvisomant (40-120 mg/semana)	57,9%	-
(5)	2011	Eficacia de pasar de monoterapia con AS a terapia con pegvisomant a dosis baja	18	6 meses	Octreotida de liberación de acción prolongada (10-30 mg por 4 semanas) o lanreotida autogel 80,0 mg por 4 semanas Cotratamiento de dosis de octreotida de liberación de acción prolongada de 6,7-20 mg por 4 semanas o en lanreotida autogel de 24-60 mg por 4 semanas. La dosis mediana de pegvisomant fue 52,5 (rango 30-60) mg/semana	Sin diferencias estadísticamente significativas	-
(72)	2012	Eficacia de monoterapia con cabergolina o pegvisomant vs. terapia combinada	24	10,5 meses	Dosis inicial de cabergolina (0,5 mg dos veces por semana) y 10 mg/día de pegvisomant	11% 26% 68%	Monoterapia con cabergolina Monoterapia con pegvisomant Terapia combinada
(12)	2014	Eficacia de terapia combinada de pegvisomant y AS a largo plazo	141	58,8 meses	La dosis media de pegvisomant para lograr esta eficacia fue de 80 mg semanales	97%	-
(2)	2018	Eficacia de pasireotida de liberación prolongada en monoterapia o en combinación con pegvisomant	61	6 meses	Pasireotida de 60 mg y dosis media de pegvisomant de 134 mg/semana	73,8%	-

(66)	2018	Eficacia de pegvisomant a largo plazo	2090	144 meses (duración media de tratamiento de 91 meses)	-	53 %	
						A los 12 meses	A los 120 meses
(1)	2019	Eficacia de octreotida como monoterapia a dosis altas o en combinación con pegvisomant o cabergolina	31 (octreotide y pegvisomant)	8 meses (seguimiento a octreotide y pegvisomant)	70 mg/semanal de pegvisomant	39 %	
(71)	2020	Combinación de dosis diferentes de lanreotide u octreotide con pegvisomant diario o semanal	60 en tres brazos	24-32 semanas	Brazo 1: lanreotide 120, mg/mes u octreotide LAR 30 mg/mes más pegvisomant 40-160 mg/semana, brazo 2: lanreotide 60 mg/mes u octreotide 10 mg/mes con pegvisomant semanal y brazo 3: lanreotide 60 mg/mes u octreotide 10 mg/mes con pegvisomant diario 16-50 mg	Brazo A 93,3 %; brazo B 95,7 % y brazo C 100 %	

**Fuente:** elaboración propia.

## Seguridad

### *Alteración de pruebas de función hepática*

La alteración de las enzimas hepáticas constituyen el efecto secundario más común (12, 73) y se ha reportado tanto en el uso de monoterapia con pegvisomant como en terapia combinada con AS de acción prolongada (11, 12, 74). Con el uso de monoterapia, la alteración enzimática varía entre el 1 y el 5% (3,71-10,74) y con terapia combinada entre 3 y 38% (7, 12, 69,70), observándose mayores elevaciones en pacientes con terapia combinada (7). Aproximadamente el 83% de los pacientes con terapia combinada presentan elevaciones enzimáticas en el primer año de tratamiento con terapia combinada (12) y la población con mayor riesgo de presentar esta complicación son los pacientes con diabetes *mellitus* (70).

Estos hallazgos sugieren realizar un control regular de las pruebas de función hepática en pacientes que reciben terapia con pegvisomant (17). Se debe realizar mensual durante seis meses y posterior al tratamiento cada tres meses durante los próximos seis meses y luego semestral (75).

En presencia de signos y síntomas sugestivos de hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas > cinco veces del límite superior normal o evidencia de disfunción hepática, se debe suspender el medicamento (31); sin embargo, la evidencia no es clara para los casos con alteración leve. Si se decide continuar el pegvisomant en estos pacientes, la monitorización debe ser semanal (76).

La evidencia disponible sugiere que la alteración de las pruebas de función hepática asociadas con pegvisomant no se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento (7). Hasta la fecha no se ha informado insuficiencia hepática o daño hepático permanente (31), no obstante, la mayoría de los estudios han notificado una normalización de los niveles enzimáticos cuando se suspende el medicamento (10) y algunos reportan la reaparición de la alteración cuando se usa nuevamente el fármaco (3, 10).

### *Lipodistrofia cutánea*

La lipodistrofia se produce durante el uso de pegvisomant por la inhibición local de la lipólisis estimulada por la GH (77) y se puede presentar tanto en monoterapia como en terapia combinada (73).

La mayoría de los casos mejoran con la suspensión del medicamento y variando la zona anatómica de inyección en cada administración (12). Se aconseja un monitoreo para detectar signos tempranos de lipodistrofia (77) y entrenar al paciente en la rotación del sitio de inyección (31, 73).

### *Formación de anticuerpos*

Aunque la pegilación disminuye la probabilidad de formación de anticuerpos (3, 4, 10), un estudio reportó anticuerpos séricos contra la GH en títulos de 1:4 a 1:64 en 5 pacientes tratados con dosis de 10 mg/día de pegvisomant, un paciente tratado con 15 mg y dos pacientes tratados con 20 mg (3). Van der Lely *et al.* notificaron 27 pacientes con resultados positivos para anticuerpo contra GH, de los cuales 11 presentaron aumentos que variaron de 1:4 a 1:16 (10).

### *Tamaño del tumor*

El crecimiento tumoral fue considerado como el principal problema de seguridad que limitó el uso del pegvisomant en la práctica clínica (75), debido al aumento de los niveles séricos de GH observados durante el tratamiento (78). En el año 2001 se describe el primer caso de progresión del tamaño tumoral durante el tratamiento con pegvisomant (79). Se ha observado crecimiento tumoral entre 1 y 17% (3, 7, 8, 10, 64, 74) y se ve con mayor frecuencia durante el primer año del manejo (75). Algunos autores sugieren que es un reflejo de la naturaleza agresiva del tumor más que un efecto del fármaco (78) o efecto de rebote por la interrupción de los AS (80).

Diferentes estudios han evaluado el crecimiento tumoral relacionado con el uso de pegvisomant. Jiménez *et al.* notificaron el aumento tumoral en un solo paciente de los 43 monitorizados durante 58 meses (81). Buchfelder *et al.* informaron que 18 pacientes de los 307 tratados con pegvisomant presentaron aumento tumoral después de 86

semanas de seguimiento, pero solo en el 44% de los 18 pacientes iniciales confirmó el aumento (82). En el año 2010, un estudio evaluó a 61 pacientes durante 24 meses, de los cuales en tres casos se observó un aumento del volumen tumoral superior al 25% en el primer año (ninguno de ellos recibió tratamiento con radioterapia previamente) (80). Marazuela *et al.* notificaron una progresión significativa en el tamaño del tumor en tres pacientes entre los meses 15 y 25 después del comienzo de la terapia con pegvisomant. En dos casos la progresión del tumor se asoció con un remanente posquirúrgico y otro caso con microadenoma no detectado antes del inicio de la terapia. Ninguno tuvo una respuesta tumoral durante la terapia con SA (83). Los mismos autores, en el año 2011, encontraron un aumento significativo del tamaño tumoral en el 6,7% de los pacientes. La ausencia de radioterapia previa y la corta duración de la terapia con AS se asociaron significativamente con un mayor riesgo de crecimiento tumoral ( $P = 0,014$ ) y ( $P < 0,001$ ), respectivamente (84). En el análisis intermedio del Acrostudy con 1288 pacientes incluidos, se observaron 30 casos con crecimiento tumoral, de los cuales 13 aumentos fueron relevantes clínicamente (74).

La evidencia sugiere que todos los pacientes tratados con pegvisomant deben someterse a RM selar regular para detectar un posible crecimiento tumoral de manera oportuna (76). Se debe realizar una evaluación periódica (82) y, además, tener en cuenta las características del tumor, la respuesta tumoral previa al uso de AS y el volumen tumoral antes del inicio de la terapia (75).

## Discusión

### Uso clínico en acromegalia

El pegvisomant en monoterapia se usa como segunda línea en pacientes que no logran un control bioquímico con dosis máxima de AS (octreotida o lanreotida) y se sugiere como una opción mejor que pasireotide en pacientes con hiperglucemia preexistente o diabetes *mellitus* que no responden a octreotida o lanreotida y para pacientes sin tumor residual clínicamente relevante, sin embargo, se ha demostrado su utilidad como terapia de primera línea (85).

Se sugiere iniciar a dosis bajas y titular hasta lograr normalizar los niveles séricos de IGF-1. No obstante, en pacientes jóvenes con enfermedad más agresiva, niveles elevados de IGF-1 y comorbilidades asociadas, se pueden requerir dosis más altas al comienzo (85).

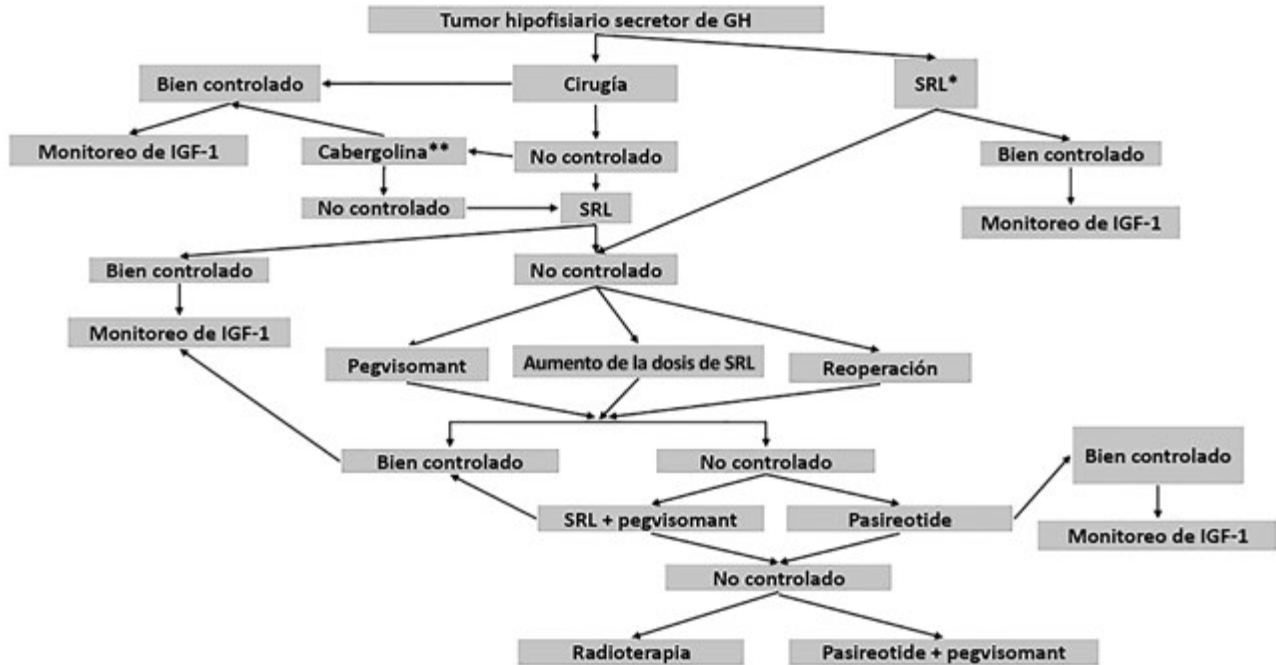
Con respecto a la terapia combinada, por el mayor control bioquímico en pacientes tratados con pegvisomant y octreotida/lanreotida, se podría considerar en pacientes con preocupación para el control residual tumoral y la tolerancia a la glucosa alterada. La terapia combinada con pasireotide o AS de primera generación puede ser una opción en aquellos pacientes con crecimiento tumoral observado si la radioterapia está contraindicada, no está disponible o mientras se esperan los efectos de la radioterapia en tumores agresivos (85). En la figura 4 se presenta el algoritmo propuesto por el consenso multidisciplinario publicado en el año 2020 para el manejo de los pacientes con acromegalia.

## Conclusión

La acromegalia es una enfermedad huérfana y la primera opción para su tratamiento es la resección quirúrgica en centros experimentados por un neurocirujano dedicado a hipófisis. Cuando la cirugía falla o en casos raros en que se requiera manejo primario, se pueden usar como primera línea los análogos de somatostatina lanreotide u octreotide. En nuestro medio, una opción adicional con repuestas inferiores es la cabergolina. Si no logramos control de la enfermedad a pesar de estos medicamentos, debemos considerar terapias de segunda línea como pasireotide o pegvisomant. Las características clínicas individuales del paciente permitirán elegir cuál es la mejor opción para nuestros pacientes. El pegvisomant es un medicamento eficaz para el control del paciente con acromegalia.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este artículo.



**Figura 4.** Algoritmo para el manejo multidisciplinario de la acromegalia (85)

Nota aclaratoria: \*si la cirugía curativa no es factible; \*\*considerar en casos de elevaciones leves de GH/IGF-1 posoperatorias; bien controlado à definido como GH / IGF-1 normalizado.

Fuente: tomado de (85).

## Conflictos de interés

ARG: ha recibido patrocinio para conferencias, investigación o como advisory board de Sanofi-Aventis, Novartis, Pfizer y Recordati Rare Diseases; CABB: ha recibido patrocinio para conferencias, investigación o como advisory board de Sanofi-Aventis.

## Referencias

- [1] Colao A, Zgliczyński W, Komorowski J, Kos-Kudła B, Tabarin A, Kerlan V, *et al.* Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: results of an open-label, multicentre study. *Endokrynol Pol.* 2019;70:305-12. <https://doi.org/10.5603/EPa2019.0023>
- [2] Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJ, Dallenga AH, Haitsma IK, Janssen JA, *et al.* Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 febr.;103(2):586-95. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02017>
- [3] Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, *et al.* Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000 abr.;342(16):1171-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421604>
- [4] Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies.

- Endocrine. 2019 en.;63(1):18–26. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1729-7>
- [5] Madsen M, Poulsen PL, Ørskov H, Møller N, Jørgensen JO. Cotreatment with Pegvisomant and a Somatostatin Analog (SA) in SA-Responsive Acromegalic Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 ag.;96(8):2405–13. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0654>
- [6] Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, *et al.* Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 oct.;93(10):3853–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0669>
- [7] Trainer PJ, Ezzat S, D’Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 oct.;71(4):549–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03620.x>
- [8] Ghigo E, Biller BM, Colao A, Kourides IA, Rajjic N, Hutson RK, *et al.* Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest.* 2009 dic.;32(11):924–33. <https://doi.org/10.1007/BF03345774>
- [9] Higham CE, Chung TT, Lawrance J, Drake WM, Trainer PJ. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 jul.;71(1):86–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03469.x>
- [10] van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, *et al.* Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet.* 2001 nov.;358(9295):1754–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06844-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06844-1)
- [11] van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, *et al.* Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):325–33. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0867>
- [12] Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Feelders RA, *et al.* Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 oct.;99(10):3644–52. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2032>
- [13] Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, *et al.* Treatment with Growth Hormone Receptor Antagonist in Acromegaly: Effect on Cardiac Structure and Performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 febr.;92(2):476–82. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1587>
- [14] Baumann G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocr Rev.* 1991 nov.;12(4):424–49. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-4-424>
- [15] Lu M, Flanagan JU, Langley RJ, Hay MP, Perry JK. Targeting growth hormone function: strategies and therapeutic applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0036-y>
- [16] Petronella N, Drouin G. Gene conversions in the growth hormone gene family of primates: stronger homogenizing effects in the Hominidae lineage. *Genomics.* 2011 sept.;98(3):173–81. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2011.06.001>
- [17] Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn J. Nanomedicines in the treatment of acromegaly: focus on pegvisomant. *Int J Nanomedicine.* 2006;1(4):385–98. <https://doi.org/10.2147/nano.2006.1.4.385>
- [18] Higham CE, Trainer PJ. Growth hormone excess and the development of growth hormone receptor antagonists. *Exp Physiol.*



- 2008 nov.;93(11):1157–69. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042515>
- [19] Kaabi Y. Growth hormone and its receptor: A molecular insight. *Saudi J Heal Sci.* 2012 my.;1(2):61–8. <https://doi.org/10.4103/2278-0521.100942>
- [20] Taylor P, Thankamony GN, Dunger DB, Acerini CL. Pegvisomant: current and potential novel therapeutic applications. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(12):1553–63. <https://doi.org/10.1517/14712590903449222>
- [21] Berryman DE, Palmer AJ, Gosney ES, Swaminathan S, DeSantis D, Kopchick JJ. Discovery and uses of pegvisomant: A growth hormone antagonist. *Endokrynol Pol.* 2007;58(4):322–9.
- [22] Drake W, Parkinson C, Besser G, Trainer P. Clinical use of a growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2001 nov.;12(9):408–13. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00461-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00461-1)
- [23] Wilkinson IR, Pradhananga SL, Speak R, Artymiuk PJ, Sayers JR, Ross RJ. A long-acting GH receptor antagonist through fusion to GH binding protein. *Sci Rep.* 2016;6(1):35072. <https://doi.org/10.1038/srep35072>
- [24] Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The Somatomedin Hypothesis: 2001. *Endocr Rev.* 2001 febr.;22(1):53–74. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.1.0419>
- [25] Casanueva FF. Physiology of Growth Hormone Secretion and Action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 sept.;21(3):483–517. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30199-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30199-3)
- [26] Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth Hormone Receptor Antagonists: Discovery, Development, and Use in Patients with Acromegaly. *Endocr Rev.* 2002 oct.;23(5):623–46. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0022>
- [27] Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 jun.;9(6):335–45. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.77>
- [28] Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, van der Lely AJ. Growth hormone receptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 abr.;89(4):1503–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-022049>
- [29] Bernabeu I, Rodriguez-Gomez IA, Ramos-Levi AM, Marazuela M. Profile of pegvisomant in the management of acromegaly: an evidence-based review of its place in therapy. *Res Reports Endocr Disord.* 2015 febr.;47. <https://doi.org/10.2147/RRED.S78255>
- [30] Parkinson C, Trainer PJ. Pegvisomant: A growth hormone receptor antagonist for the treatment of acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(supl. B). [https://doi.org/10.1016/S1096-6374\(00\)80023-4](https://doi.org/10.1016/S1096-6374(00)80023-4)
- [31] Tritos NA, Biller BM. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):129–35. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0753-y>
- [32] Ballerini MG, Ropelato MG. El receptor de la hormona de crecimiento humana (hGH) y la proteína de transporte de alta afinidad de la hGH. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2008;45(1):28–46.
- [33] Rinderknecht E, Humbel RE. Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell-growth promoting activities in human serum: isolation, chemical characterization, and some biological properties of forms I and II. *Proc Natl Acad Sci.* 1976 jul.;73(7):2365–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.7.2365>
- [34] Brissenden JE, Ullrich A, Francke U. Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor. *Nature.* 1984 ag.;310(5980):781–4. <https://doi.org/10.1038/310781a0>
- [35] Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol.* 2001

- oct.;54(5):311–6. <https://doi.org/10.1136/mp.54.5.311>
- [36] Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016 dic.;14(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0762-z>
- [37] Lewitt MS. The Role of the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor System in Visceral Adiposity. *Biochem Insights.* 2017 en.;10. <https://doi.org/10.1177/1178626417703995>
- [38] Yakar S, Adamo ML. Insulin-like growth factor 1 physiology: lessons from mouse models. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 jun.;41(2):231. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.008>
- [39] Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways. *Arch Physiol Biochem.* 2008 febr.;114(1):17–22. <https://doi.org/10.1080/13813450801900694>
- [40] Kato H, Faria TN, Stannard B, Roberts CT, LeRoith D. Essential role of tyrosine residues 1131, 1135, and 1136 of the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor in IGF-I action. *Mol Endocrinol.* 1994 en.;8(1):40–50. <https://doi.org/10.1210/mend.8.1.7512194>
- [41] Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4–5):421–39. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.04.004>
- [42] Kim JJ, Accili D. Signalling through IGF-I and insulin receptors: where is the specificity? *Growth Horm IGF Res.* 2002 abr.;12(2):84–90. <https://doi.org/10.1054/ghir.2002.0265>
- [43] Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 jun.;278(6):E967–76. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.6.E967>
- [44] Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002 dic.;23(6):824–54. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0033>
- [45] Lewitt MS, Saunders H, Phuyal JL, Baxter RC. Complex formation by human insulin-like growth factor-binding protein-3 and human acid-labile subunit in growth hormone-deficient rats. *Endocrinology.* 1994 jun.;134(6):2404–9. <https://doi.org/10.1210/endo.134.6.7514998>
- [46] Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional Regulation of IGF-I and IGF Binding Proteins. *Annu Rev Nutr.* 1991 jul.;11(1):393–412. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.11.070191.002141>
- [47] Kanety H, Karasik A, Klinger B, Silbergeld A, Laron Z. Long-term treatment of Laron type dwarfs with insulin-like growth factor-1 increases serum insulin-like growth factor-binding protein-3 in the absence of growth hormone activity. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993 febr.;128(2):144–9. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1280144>
- [48] Chen WY, Wight DC, Wagner TE, Kopchick JJ. Expression of a mutated bovine growth hormone gene suppresses growth of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990 jul.;87(13):5061–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.13.5061>
- [49] Chen WY, Wight DC, Chen NY, Coleman TA, Wagner TE, Kopchick JJ. Mutations in the third alpha-helix of bovine growth hormone dramatically affect its intracellular distribution in vitro and growth enhancement in transgenic mice. *J Biol Chem.* 1991 febr.;266(4):2252–8. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)52236-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)52236-5)
- [50] Fuh G, Cunningham BC, Fukunaga R, Nagata S, Goeddel D V, Wells JA. Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor. *Science.* 1992 jun.;256(5064):1677–80. <https://doi.org/10.1126/science.256.5064.1677>

- [51] Lowman HB, Wells JA. Affinity maturation of human growth hormone by monovalent phage display. *J Mol Biol.* 1993 dic.;234(3):564–78. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1612>
- [52] Ross RJ, Leung KC, Maamra M, Bennett W, Doyle N, Waters MJ, *et al.* Binding and Functional Studies with the Growth Hormone Receptor Antagonist, B2036-PEG (Pegvisomant), Reveal Effects of Pegylation and Evidence That It Binds to a Receptor Dimer1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 abr.;86(4):1716–23. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7403>
- [53] Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJ. Pegvisomant: structure and function. *J Mol Endocrinol.* 2002;29(1):11–4. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0290011>
- [54] EMEA. European Public Assessment Reports for authorised medicinal products for human use; Somavert (Scientific Discussion). European Medicines Agency; 2004.
- [55] Chen WY, Chen NY, Yun J, Wagner TE, Kopchick JJ. In vitro and in vivo studies of antagonistic effects of human growth hormone analogs. *J Biol Chem.* 1994 jun.;269(22):15892–7. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)40764-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)40764-2)
- [56] Muller-Bolla M, Courson F, Smail-Faugeron V, Bernardin T, Lupi-Pégurier L. Dental erosion in French adolescents. *BMC Oral Health.* 2015;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0133-4>
- [57] Davis FF, Abuchowski A, Van Es T, Palczuk NC, Chen R, Savoca K, *et al.* Enzyme-polyethylene glycol adducts: modified enzymes with unique properties. En: *Enzyme Engineering.* Springer; 1978. p. 169–73.
- [58] Clark R, Olson K, Fuh G, Marian M, Mortensen D, Teshima G, *et al.* Long-acting growth hormones produced by conjugation with polyethylene glycol. *J Biol Chem.* 1996 sept.;271(36):21969–77. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.36.21969>
- [59] Tritos NA, Biller BM. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):129–35. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0753-y>
- [60] Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(7):539–51. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140070-00005>
- [61] Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Bailey J, Erickson D, Sandroni P. A pegylated growth hormone receptor antagonist, pegvisomant, does not enter the brain in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ag.;95(8):3844–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0538>
- [62] Rodvold KA, Van der Lely AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of B2036-PEG, a novel growth hormone receptor antagonist, in acromegalic subjects. En: *Endocrine Society 81st Annual Meeting;* 1999.
- [63] Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 mzo.;90(3):1588–93. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1967>
- [64] Higham CE, Thomas JD, Bidlingmaier M, Drake WM, Trainer PJ. Successful use of weekly pegvisomant administration in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2009 jul.;161(1):21–5. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0990>
- [65] Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, Body Weight, Disease Activity, and Previous Radiotherapy Influence the Response to Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 en.;92(1):190–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1412>
- [66] Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BM, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, *et al.* Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly

- patients in Acrostudy. *Eur J Endocrinol.* 2018 dic.;179(6):419–27. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0616>
- [67] Boguszewski CL, Huayllas MK, Vilar L, Naves LA, Ribeiro-Oliveira A, Soares BS, *et al.* Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 jul.;63(4). <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000159>
- [68] Basavilbaso NX, Ballarino MC, Bruera D, Bruno OD, Chervin AB, Danilowicz K, *et al.* Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 ag.;63(4):320–7. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000160>
- [69] Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, *et al.* Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet.* 2005 my.;365(9471):1644–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63011-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63011-5)
- [70] Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 dic.;92(12):4598–601. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1234>
- [71] Bonert V, Mirocha J, Carmichael J, Yuen KC, Araki T, Melmed S. Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 sept. 1;105(9):e3236–45. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa444>
- [72] Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, *et al.* Effective Combination Treatment with Cabergoline and Low-Dose Pegvisomant in Active Acromegaly: A Prospective Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 abr.;97(4):1187–93. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2603>
- [73] Neggers SJ, Muhammad A, van der Lely AJ. Pegvisomant Treatment in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):59–65. <https://doi.org/10.1159/000381644>
- [74] van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, *et al.* Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in Acrostudy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 my.;97(5):1589–97. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2508>
- [75] Giustina A. Optimal use of pegvisomant in acromegaly: are we getting there? *Endocrine.* 2015;48(1):3–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0462-0>
- [76] Giustina A, Ambrosio MR, Beck-Peccoz P, Bogazzi F, Cannavo S, De Marinis L, *et al.* Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J Endocrinol Invest.* 2014 oct.;37(10):1017–30. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0146-x>
- [77] Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavo S, Colao A, De Marinis L, *et al.* Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017 jun.;40(6):577–89. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>
- [78] Paisley AN, Trainer P, Drake W, Paisley AN, Trainer P, Drake W. Pegvisomant: a novel pharmacotherapy for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4(3). <https://doi.org/10.1517/14712598.4.3.421>
- [79] van der Lely AJ, Muller AF, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, *et al.* Control of Tumor Size and Disease Activity during Cotreatment with Octreotide and the Growth Hormone Receptor Antagonist Pegvisomant in an Acromegalic Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 febr.;86(2):478–81. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7206>
- [80] Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, Göricke S, Hartz S, Schulz-Heise S, *et al.* Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with

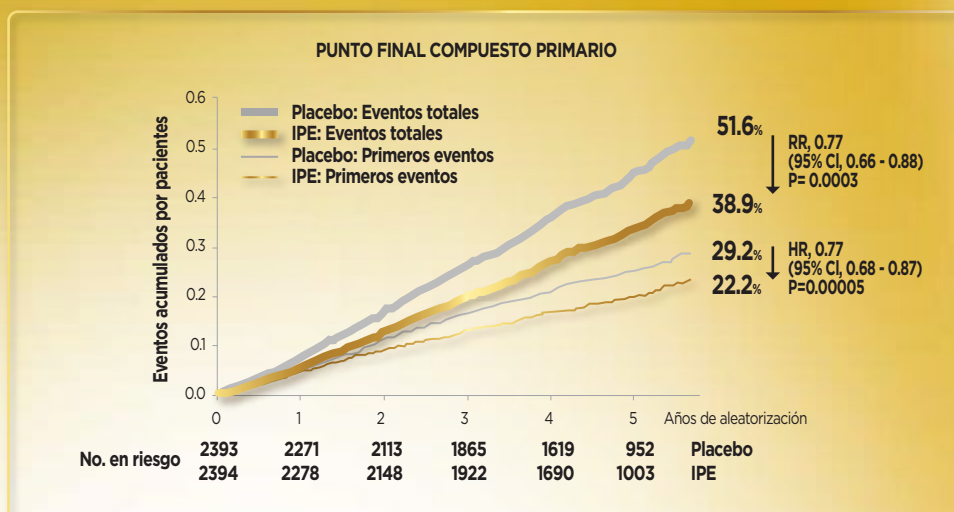
- pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 febr.;95(2):552-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1239>
- [81] Jiménez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, *et al.* Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol.* 2008 nov.;159(5):517-23. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0205>
- [82] Buchfelder M, Weigel D, Droste M, Mann K, Saller B, Brübach K, *et al.* Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):27-35. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0910>
- [83] Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Puig-Domingo M, de la Torre NG, de Miguel-Novoa P, *et al.* Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol.* 2009 abr.;160(4):535-42. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0705>
- [84] Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Manzanares R, *et al.* Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 febr.;96(2):E251-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1742>
- [85] Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, *et al.* Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667-78. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>



# Beneficios cardiovasculares de Icosapentanoato de Etilo, superiores para **personas con diabetes**:

Datos del REDUCE-IT

Los datos del REDUCE-IT DIABETES demostraron que los beneficios del icosapentanoato de etilo (IPE) son mayores para las personas con diabetes que para las personas con riesgo cardiovascular (CV) sin diabetes.



Los resultados mostraron que los pacientes con diabetes que fueron tratados con estatinas más la terapia oral adecuada para el control glucémico (niveles de A1C del 7% en promedio) y se les adicionó IPE, experimentaron reducciones del riesgo absoluto del 7% en el primer evento CV y 12,7% en eventos totales, basado en un MACE de 5 puntos (que incluyen muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o angina inestable). Esto se tradujo en una reducción del riesgo relativo del 23% (RR 0,77, IC del 95 %: 0,66-0,88, P = 0,0003) y un índice de riesgo (HR) de 0,77 (IC del 95 %: 0,68-0,87, P = 0,00005).

En los resultados finales, entre los diabéticos, el 22,2 % del grupo de IPE tuvo un primer evento, en comparación con el 29,2 % del grupo de placebo, con una diferencia absoluta entre los grupos de 4,8%, con una diferencia absoluta de 7.

**De acuerdo con el autor principal del estudio, los pacientes con diabetes, sin enfermedad CV tuvieron una reducción del riesgo absoluto del 4 %; aquellos con enfermedad CV establecida sin diabetes experimentaron una reducción del riesgo absoluto del 6 % y aquellos con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida tuvieron una reducción del riesgo absoluto del 10%.**

En general, en este grupo de pacientes, la eficacia y la seguridad fueron consistentes con las del estudio completo.

**EPAPURE®**  
ICOSAPENTANOATO DE ETILO 1gr





LA FORMA **MÁS PURA** DE  
REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR





## Revisión

# Osteosarcopenia en adultos mayores

Carlos José Ariza-Galindo <sup>1,2,3</sup>, Luis Carlos Venegas-Sanabria <sup>1,2,3</sup>,  
Maria Teresa Martínez-Sierra <sup>1,2,3</sup>, Paula Alejandra Serrano-Urquijo <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Geriátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia

<sup>2</sup>Instituto de Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D. C., Colombia

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

**Cómo citar:** Ariza-Galindo CJ, Venegas-Sanabria LC, Martínez-Sierra MT, Serrano-Urquijo PA. Osteosarcopenia en adultos mayores. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e732. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.732>

Recibido: 19/Mayo/2020

Aceptado: 12/Julio/2022

Publicado: 12/Agosto/2022

## Resumen

**Contexto:** la osteosarcopenia es un nuevo síndrome geriátrico con graves consecuencias en el anciano. Se ha descrito su relación con el riesgo de caídas, fracturas, dependencia funcional y mortalidad, y se define como la coexistencia de una baja masa mineral ósea u osteoporosis y sarcopenia. Desde hace varios años, estas condiciones clínicas en el adulto mayor han sido diagnosticadas y tratadas por separado, sin embargo, es claro que los mejores resultados se evidencian realizando diagnóstico e intervención en conjunto. Además, en Colombia no existe información científica que estudie o describa este fenotipo en nuestra población de adultos mayores.

**Objetivo:** el objetivo principal de esta revisión es realizar una descripción del fenotipo denominado osteosarcopenia, los mecanismos fisiopatológicos, los factores de riesgo y las implicaciones clínicas de esta entidad en la población adulta mayor, así como describir lo que se conoce en la actualidad acerca de su diagnóstico, tratamiento e intervenciones.

**Metodología:** se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura en osteosarcopenia, osteoporosis, osteopenia y sarcopenia, incluyendo literatura acerca de la epidemiología, fisiopatología y diagnóstico.


**Resultados:** la evidencia en osteosarcopenia es escasa, sin embargo, hay literatura creciente sobre el tema de interés, así como la relación de la osteoporosis y la sarcopenia por separado. Así, se logran reunir los conceptos más importantes de la actualidad.

**Conclusiones:** a pesar del impacto que tiene esta condición en los pacientes y el sistema de salud, aún se encuentra en progreso la búsqueda y la intervención simultánea y sistémica de la osteoporosis/osteopenia asociada a sarcopenia.

**Palabras claves:** osteosarcopenia, envejecimiento, sarcopenia, osteoporosis, ancianos, adultos mayores.

## Destacados

- La osteosarcopenia es un síndrome geriátrico que representa una grave carga para la salud mundial.
- Las personas que padecen osteosarcopenia están en mayor riesgo de presentar desenlaces adversos fatales como fracturas mayores y aumento en la mortalidad.
- En la actualidad, la idea de una sobreposición entre los mecanismos de desarrollo de la osteoporosis y la sarcopenia continúa siendo interesante y sin respuesta, lo cual se traduce en oportunidades de tratamiento para quienes lo padecen.
- Se siguen realizando estudios para evaluar el impacto que tiene la actividad física y la nutrición en la osteosarcopenia, así como nuevos tratamientos que impacten a nivel molecular.

 **Correspondencia:** Carlos José Ariza-Galindo, carrera 7 #40-62, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Correo-e: [arizacarlos@javeriana.edu.co](mailto:arizacarlos@javeriana.edu.co)

## Osteosarcopenia in older adults

### Abstract

**Context:** Osteosarcopenia is a new geriatric syndrome with serious consequences in the elderly. Its relationship with the risk of falls, fractures, functional dependence and mortality has been described. It is defined as the coexistence of low bone mineral mass or osteoporosis and sarcopenia. For several years these clinical conditions in the elderly have been diagnosed and treated separately, however, it is clear that the best results are evidenced by carrying out a diagnosis and intervention together. In Colombia there is no scientific information that studies or describes this phenotype in our older adult population

**Objective:** The main objective of this review is to describe the phenotype called osteosarcopenia, the pathophysiological mechanisms, risk factors and the clinical implications of this entity in the elderly population, as well as to describe what is currently known about its diagnosis, treatment and interventions.

**Methodology:** A non-systematic search of the literature on osteosarcopenia, osteoporosis, osteopenia and sarcopenia was carried out, including literature on epidemiology, pathophysiology and diagnosis.

**Results:** The evidence on osteosarcopenia is scarce, however, there is a growing literature on the topic of interest, as well as the relationship between osteoporosis and sarcopenia separately. They manage to gather the most important concepts of today.

**Conclusion:** Despite the impact that this condition has on patients and the health system, the search for and simultaneous and systemic intervention of osteoporosis/osteopenia associated with sarcopenia is still in progress.

**Keywords:** Osteosarcopenia, Aging, Sarcopenia, Osteoporosis, Elderly, Older Adults.

### Highlights

- Osteosarcopenia is a geriatric syndrome that represents a serious global health burden.
- People with osteosarcopenia are at increased risk of fatal adverse outcomes such as major fractures and increased mortality.
- Currently, the idea of an overlap between the development mechanisms of osteoporosis and sarcopenia continues to be interesting and unanswered, which translates into treatment opportunities for those who suffer from it.
- Studies continue to be carried out to assess the impact of different physical activity and nutrition on osteosarcopenia, as well as new treatments that have an impact at the molecular level.

## Introducción

La osteosarcopenia es un síndrome que se ha definido desde hace varios años como la presencia de dos entidades prevalentes en la población adulta mayor: baja masa mineral ósea, entendida como osteopenia/osteoporosis, y sarcopenia. La osteopenia/osteoporosis es una enfermedad ósea sistémica donde se altera la microarquitectura ósea y se reduce la densidad mineral ósea (DMO), aumentando la fragilidad ósea y predisponiendo al riesgo de fracturas (1, 2). La diferencia entre osteopenia y osteoporosis se basa principalmente en los resultados de la DMO, en la que los sujetos se consideran con osteopenia si la DMO se encuentra entre  $-1$  y  $-2,5$  DE, mientras que la DMO menor a  $-2,5$  DE se considera osteoporosis (1). Por su parte, la sarcopenia hace referencia a un trastorno musculoesquelético generalizado y progresivo de pérdida de fuerza, masa y función muscular, evaluadas por pruebas de desempeño físico e imágenes (1, 3). La agrupación de

criterios clínicos y de imagen de ambas entidades configuran la definición de osteosarcopenia (4).

El músculo actúa como un órgano endocrino y junto a la fuerza muscular disminuyen el riesgo de fracturas, manteniendo un mejor equilibrio y minimizando las caídas (4). Con el envejecimiento se presentan cambios en el sistema musculoesquelético, principalmente disminuciones de la masa muscular y la masa ósea, con mayor infiltración por tejido adiposo. A partir de los 30 años inicia una disminución aproximadamente de 0,5% por año en la masa ósea, algo que puede acelerarse en la mujer posmenopáusica y que tiende a ser estable en los hombres (5). A partir de los 50 años, la masa muscular disminuye entre 0,5 a 2% anualmente, tanto de fibras tipo I como tipo II (siendo mayor en estas últimas), a su vez también hay un descenso en la fuerza muscular aproximadamente de 1,5 a 3%, cada año a partir de los 60 años. Esta reducción es mayor en la población sedentaria y en los hombres respecto a las mujeres (6).

Adicionalmente, la infiltración significativa de grasa en los músculos y la médula ósea en personas con osteosarcopenia, se correlaciona con aumento de la lipotoxicidad e inflamación local descrita en el envejecimiento (4). Estos cambios en el tejido óseo, muscular y adiposo, asociados a otros factores prevalentes en el adulto mayor (sedentarismo, malnutrición, enfermedades crónicas y tratamientos farmacológicos), incrementan el riesgo de padecer osteosarcopenia, dado que comparten mecanismos fisiopatológicos y vías metabólicas (4). Es por esto que la osteosarcopenia también se ha descrito en los últimos años como un nuevo síndrome geriátrico (4), dada su elevada frecuencia en personas adultas mayores tanto del ámbito comunitario como el hospitalario, así como su importante compromiso de la calidad de vida, el estado funcional basal y una mayor incidencia de resultados negativos en salud, como por ejemplo caídas, fracturas por fragilidad, dependencia funcional, institucionalización, morbimortalidad y aumento en los costos de salud (5). Debido a esto, la identificación oportuna y sus abordajes diagnóstico y terapéutico requieren de una valoración integral de la persona mayor y un plan de atención interdisciplinario (4, 5).

El objetivo principal de esta revisión es realizar una descripción del fenotipo denominado osteosarcopenia, los mecanismos fisiopatológicos, los factores de riesgo y las implicaciones clínicas de esta entidad en la población adulta mayor, así como describir lo que se conoce en la actualidad acerca de su diagnóstico, tratamiento e intervenciones. En este momento no se cuenta con información científica en Colombia acerca de este tema y se continúan tratando como entidades separadas.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura en osteosarcopenia, osteoporosis, osteopenia y sarcopenia, incluyendo epidemiología, fisiopatología y diagnóstico. Se investigó en las bases de datos electrónicas PubMed, Lilacs y Scielo, y se incluyeron artículos en inglés y español.

## Prevalencia

Cada vez se conoce más acerca de la prevalencia de la osteosarcopenia, sin embargo, esta depende de la definición aplicada y la población evaluada en cada estudio. En un metaanálisis publicado en el 2020, que incluyó 17 estudios con diferentes métodos para evaluar sarcopenia, osteopenia y osteoporosis en pacientes hospitalizados y de la comunidad, se encontró una prevalencia de osteosarcopenia entre el 5 y el 37%, sin embargo, la interpretación de estos hallazgos debe realizarse con precaución dada la heterogeneidad de los artículos (7). En un estudio de corte transversal realizado en Australia en el año 2015, se estudió a 680 adultos mayores de la comunidad con antecedente de caídas y se encontró una prevalencia del 37% de osteosarcopenia (8).

Estas dos entidades por separado tienen una prevalencia claramente descrita en varios estudios y consensos. Un estudio italiano con más de 300 mujeres con fractura de cadera mostró que el 58% de estas presentaban sarcopenia (9). Huo *et al.* encontraron una prevalencia de sarcopenia del 25% en un grupo de mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteopenia y del 50% para aquellas con diagnóstico de osteoporosis en Inglaterra (1).

En Colombia existen datos escasos sobre la prevalencia y la incidencia de la osteosarcopenia, pero se encuentran datos publicados sobre la prevalencia de sarcopenia, osteopenia y osteoporosis, como ocurre en otros países en el mundo. Cadena *et al.* en su estudio de correlación entre SARC-F y osteosarcopenia describieron una prevalencia de 7,69%, 1,29% y 15,39% en una población de adultos mayores de 60 años de la comunidad, según los puntos de corte utilizados para el diagnóstico de sarcopenia (10). Un estudio realizado a partir de la encuesta de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE) en la ciudad de Bogotá, donde se incluyó a 1442 adultos mayores con edad media de 70,7 años, de los cuales 61% eran mujeres con comorbilidades como hipertensión, diabetes, infarto agudo al miocardio, cáncer y antecedentes de accidentes cerebrovasculares, se encontró una prevalencia de sarcopenia del 11,5% (9,8% en hombres y 12,6% en mujeres) (11). La prevalencia encontrada en

este estudio es similar a lo reportado por otros autores en estudios longitudinales de poblaciones hispanas (12, 13).

De acuerdo con el II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica (2018), para el año 2012 había 2 609 858 mujeres con osteopenia y 1 423 559 mujeres con osteoporosis, y para el año 2050 se estima que estas cifras podrían incrementarse a 3 852 000 y 2 101 000, respectivamente. En los registros de prevalencia de osteoporosis, un estudio realizado en Bogotá en mayores de 50 años mostró una prevalencia de osteoporosis en columna vertebral del 15,7% y en cadera del 11,4%. La osteopenia se reportó en columna vertebral en el 49,7% de los casos y en cadera en el 47,5% (2).

Adicionalmente, estos datos epidemiológicos muestran que la osteosarcopenia se encuentra asociada a eventos adversos de salud, deterioro

de la calidad de vida y aumento de costos en salud (14, 15), al igual que a un mayor riesgo de caídas y fracturas óseas por fragilidad que en sujetos que solo presentan osteoporosis o sarcopenia, por lo cual este binomio ha llegado a ser denominado por algunos autores como “el dúo peligroso” (5).

## Fisiopatología

El tejido muscular y el tejido óseo se encuentran en continua interrelación dadas sus funciones compartidas, su desarrollo y su mantenimiento. El inicio del proceso de la osteosarcopenia se basa en un desequilibrio entre la formación y la degradación/reabsorción de ambos tejidos (16). Este proceso multifactorial involucra vías fisiopatológicas y factores de riesgo comunes (genéticos, endocrinos, mecánicos, inflamatorios, celulares y moleculares) (tabla 1).

**Tabla 1.** Principales factores de riesgo para osteosarcopenia

- Osteoporosis
- Sarcopenia
- *Inflammaging* (en la edad avanzada)
- Sexo femenino
- Uso de glucocorticoides
- Menopausia
- Baja ingesta de proteínas, calcio y vitamina D
- Tabaquismo activo
- Bajo índice de masa corporal
- Hipogonadismo en hombres
- Artritis reumatoide
- Enfermedad renal crónica
- Residentes de hogares geriátricos y hogares de larga estancia
- Dependencia funcional y disminución en la movilidad

**Fuente:** adaptado de (16).

Se han descrito polimorfismos genéticos de los genes GLYAT, 21C tipo metiltransferasa (METTL21C), miostatina,  $\alpha$ -actinina 3, receptor gamma coactivador 1-alfa (PGC-1 $\alpha$ ) activado por proliferador y factor potenciador de miocitos 2C (MEF-2C), los cuales están relacionados con pérdida ósea y muscular (1). Las alteraciones endocrinas comunes en personas mayores como diabetes *mellitus*, disfunción tiroidea, desnutrición, obesidad y cambios hormonales relacionados con el envejecimiento, como el déficit de vitamina D, hormonas sexuales, hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina-1 junto al uso de esteroides, favorecen la disminución de las masas ósea y muscular y con ello la aparición de la osteosarcopenia (1, 16, 17).

La actividad física y el ejercicio tienen un impacto positivo en la conservación y la formación del tejido muscular y el tejido óseo, dado que los huesos y los músculos se adaptan y modifican su masa y su fuerza en respuesta a la carga mecánica. Durante la actividad física el hueso tiene la capacidad de adaptar su estructura de forma eficiente a las fuerzas a las que es sometido (contracción muscular y cargas gravitacionales), favoreciendo la respuesta osteogénica. En este mismo proceso, el tejido muscular genera una hipertrofia y un incremento en la síntesis proteica, contrario a lo que sucede en estados de baja actividad física, donde se aumenta la degradación muscular y la reabsorción ósea (5, 18), por lo tanto, se considera que el estímulo mecánico es esencial para la salud de ambos tejidos. En las personas mayores se ha descrito una disminución en la actividad física, aumentando hasta un 80% el sedentarismo, lo que favorece el descenso de la carga mecánica y como resultado la degradación muscular y la resorción ósea (1, 19).

Se ha descrito un estado proinflamatorio crónico asociado al envejecimiento denominado "*inflammaging*", resultado de la exposición acumulativa a antígenos ambientales e infecciosos que dan como resultado la producción de especies reactivas de oxígeno que estimulan la liberación de citocinas como la interleucina 1 y 6 (IL-1 / IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y promueven la resorción ósea (17).

Otros cambios no menos importantes asociados al envejecimiento, como la infiltración del tejido graso en el músculo y el hueso, también generan un estado proinflamatorio y catabólico asociado a lipotoxicidad, tanto sistémica como local, lo que induce y perpetúa la pérdida de masa muscular y ósea (1, 20).

También se ha descrito la interacción bioquímica a través de la comunicación paracrina y endocrina, sin embargo, aún se encuentra en investigación. Dentro de esta vía fisiopatológica se ha descrito a varios actores:

*La osteocalcina* como marcador proteico de la formación ósea, derivada de osteoblastos que estimula la proliferación de células  $\beta$  y la secreción de insulina que actúa directamente sobre el músculo esquelético, correlacionándose con la fuerza muscular.

*El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)* secretado por células estromales mesenquimales de la médula ósea que estimula la proliferación de mioblastos.

*Las moléculas endocrinas* liberadas por el músculo que afectan el hueso (factor de crecimiento similar a la insulina 1, osteoglicina, irisina, osteonectina, factor de crecimiento de fibroblastos 2, IL-6, IL-15 y miostatina). Esta última es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta, expresada principalmente en el músculo esquelético con efecto sobre la inhibición del crecimiento muscular (21) al disminuir la proliferación de mioblastos, y también puede tener efectos diana sobre el hueso, por lo que su deficiencia o inhibición dan como resultado una hipertrofia del músculo esquelético y un aumento de la masa ósea, lo cual explicaría por qué la sarcopenia puede contribuir a la evolución de una densidad mineral ósea baja y viceversa (1).

Adicionalmente, se ha estudiado la disminución en la ingesta calórica alrededor de un 25% entre los 40 y 70 años (22), ello asociado a una disminución en la ingesta de vitamina D e ingesta de proteínas que se relacionan con una disminución en la fuerza muscular (23).

## Diagnóstico de osteosarcopenia

La osteosarcopenia se define como la presencia de osteoporosis/osteopenia y sarcopenia. El diagnóstico de osteoporosis/osteopenia se realiza mediante la evaluación de la masa ósea por medio de la densitometría ósea. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la osteopenia se define como un T-score entre -1,0 y -2,5 y la osteoporosis como un T-score  $<-2,5$ ; aunque también existe la herramienta FRAX® de la OMS, la cual combina los factores de riesgo que pueden contribuir a un mayor riesgo de fractura y el reporte de la densitometría ósea para mejorar la estimación del riesgo de fractura (1, 7, 8). De acuerdo con la revisión del consenso europeo sobre la definición y el diagnóstico de la sarcopenia en personas mayores (EWGSOP2), la sarcopenia se define como baja masa muscular asociada a baja fuerza y rendimiento físico bajo (3).

Para la medición de la masa muscular se emplean varias técnicas de imágenes, entre ellas se encuentran la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la impedancia bioeléctrica y la absorciometría de rayos X dual (DXA). Esta última es la más utilizada en el escenario clínico e investigativo, es más precisa y menos costosa. También se utiliza la antropometría con la medición de la circunferencia de la pantorrilla con un punto de corte de menos de 31 cm que se asocia a baja masa muscular y discapacidad, sin embargo, no se recomiendan para uso rutinario para el diagnóstico de sarcopenia, dada la variabilidad en la estimación de la masa muscular que puede presentarse por la presencia de edemas, obesidad, cambios cutáneos y depósitos de grasa con la edad, pero puede ser una alternativa cuando no se dispone de otra medida (1, 11).

La fuerza de prensión es el método más utilizado para la medición de la fuerza muscular, dada su fácil realización y adecuada correlación con la fuerza de los músculos de las extremidades inferiores y con resultados clínicos negativos cuando esta se encuentra por debajo de los puntos de corte ajustados por sexo e índice de masa corporal (1, 5, 11).

Para la evaluación del rendimiento físico se utilizan pruebas de desempeño físico, las cuales miden de manera objetiva, sistematizada y uniforme una tarea específica realizada por un individuo, usando criterios predeterminados como el número de repeticiones o el tiempo de duración de la actividad (24). Uno de los métodos más utilizados es la velocidad de la marcha (de 4 a 6 m), con punto de corte de 0,8 m/s, el cual también se ha correlacionado con dependencia funcional, morbilidad, alto riesgo de caídas y mortalidad. También se utiliza la batería corta de rendimiento físico (SPPB por sus siglas en inglés) y se caracteriza por ser una medida compuesta que evalúa la velocidad al caminar, el equilibrio de pie y el rendimiento de sentarse y pararse en personas hospitalizadas o de la comunidad (25).

El EWGSOP2 desarrolló un algoritmo para la evaluación de sarcopenia en la práctica clínica, como se muestra en la figura 1. Este algoritmo propone realizar un tamizaje inicial con la escala SARC-F (tabla 2) para la búsqueda activa de sarcopenia en todo paciente con factores de riesgo en diferentes ámbitos clínicos. En esta escala se evalúan cinco componentes (fuerza, asistencia para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras y antecedentes de caídas), si cumple con un puntaje de cuatro o más se considera sospecha clínica de sarcopenia. El algoritmo sugiere realizar una medición de la fuerza muscular por medio de la medición de la fuerza de prensión o la prueba de levantarse de una silla, en caso de encontrarse disminuida la fuerza muscular se considera sarcopenia probable.

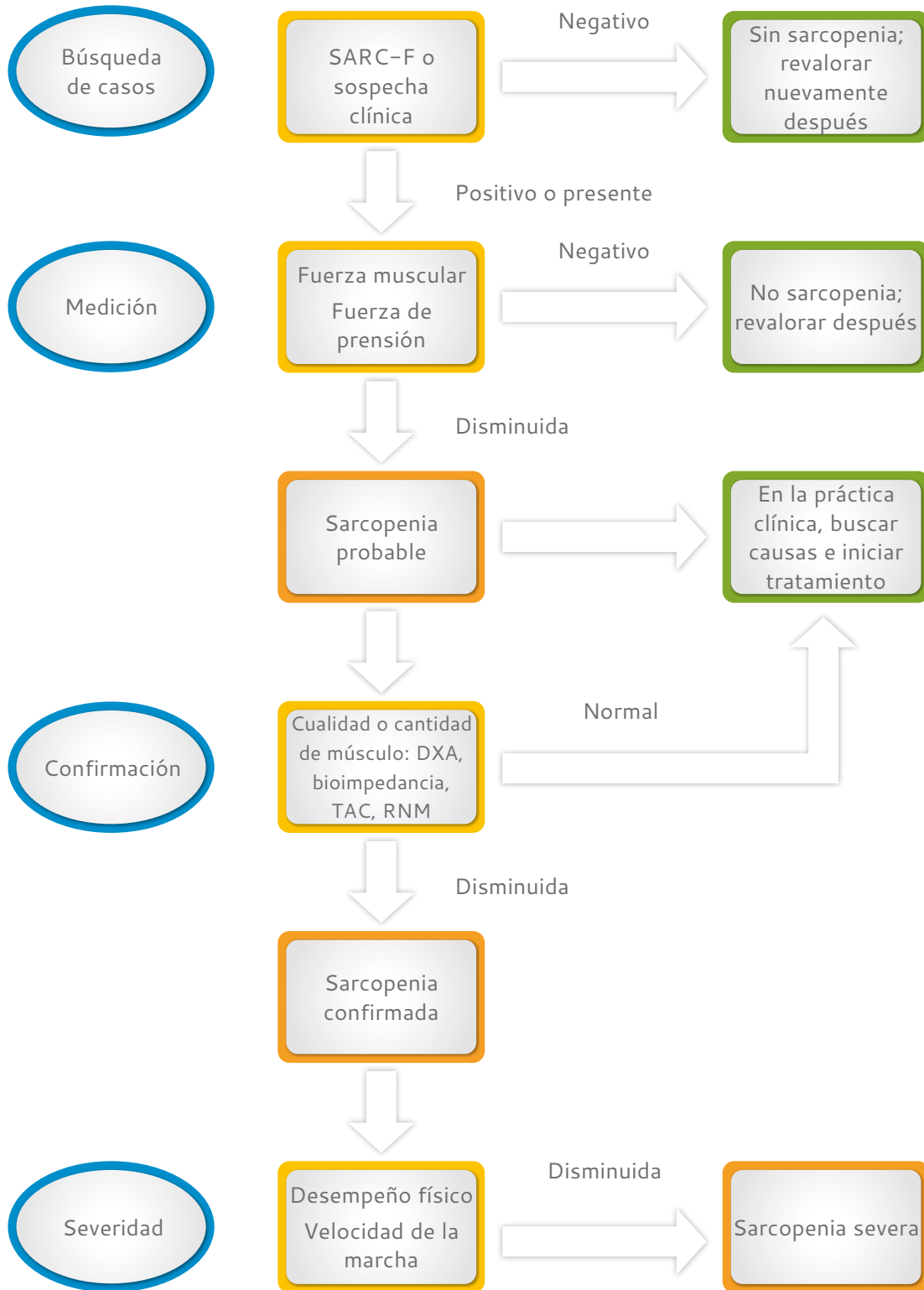
Para la confirmación del diagnóstico debe realizarse la medición de la calidad o cantidad de masa muscular con las técnicas previamente mencionadas. Si esta medición se encuentra alterada se denomina sarcopenia confirmada y su severidad se establece por medio de las pruebas de rendimiento físico, las cuales determinan la presencia de sarcopenia severa si reportan bajo rendimiento físico (1, 3).



**Tabla 2.** Escala SARC-F: tamizaje para sarcopenia

Ítem	Pregunta	Puntaje
Fuerza	¿Qué tanta dificultad tiene para llevar o cargar 4,5 kilogramos?	
	Ninguna	0
	Alguna	1
	Mucha o incapaz	2
Asistencia para caminar	¿Qué tanta dificultad tiene para cruzar caminando por un cuarto?	
	Ninguna	0
	Alguna	1
	Mucha, usando auxiliares o incapaz	2
Levantarse de una silla	¿Qué tanta dificultad tiene para levantarse de una silla o una cama?	
	Ninguna	0
	Alguna	1
	Mucha o incapaz sin ayuda	2
Subir escaleras	¿Qué tanta dificultad tiene para subir 10 escalones?	
	Ninguna	0
	Alguna	1
	Mucha o incapaz	2
Caídas	¿Cuántas veces se ha caído el último año?	
	Ninguna	0
	1 a 3 caídas	1
	4 o más caídas	2
<b>Total:</b>		

Fuente: (3).



**Figura 1.** Algoritmo para búsqueda de casos, diagnóstico y severidad de sarcopenia en la práctica clínica

Fuente: (3).

## Implicaciones clínicas de la osteosarcopenia

La sarcopenia y la osteoporosis comparten resultados adversos en salud, tienen asociación con la fragilidad y, por ende, el impacto en las personas mayores es significativo (1). Un estudio realizado en 2015, en China, encontró una mayor asociación entre la presencia de osteosarcopenia y edades más avanzadas (mayores de 80 años), así mismo, una mayor relación con una alta carga de comorbilidad (descrito como tres o más patologías crónicas) (26). Este mismo estudio describió, en el 26,3% de los hombres y el 38,5% de las mujeres, un diagnóstico de fragilidad. Los factores comunes asociados a inflamación y envejecimiento podrían explicar la asociación entre la fragilidad y otras patologías con la osteosarcopenia (1, 27).

Vale mencionar que se ha encontrado relación entre osteosarcopenia y otras enfermedades con fisiopatologías inflamatorias como gota, artritis reumatoide y úlceras pépticas, así mismo, se ha visto una mayor prevalencia de depresión en pacientes osteosarcopénicos, siendo la primera condición una causa conocida para malnutrición en el adulto mayor (1, 27). En un estudio realizado en Colombia en pacientes hospitalizados se encontró una prevalencia de sarcopenia en el 41% de los casos, al igual que una prevalencia de fragilidad del 18,55% de ellos (28).

En una cohorte de 2014 donde se incluyeron 2000 hombres mayores de 65 años y residentes en la comunidad, el riesgo de fractura aumentó 3,5 veces al asociarlo con presencia de osteosarcopenia vs. hombres que solo presentaban un diagnóstico de sarcopenia u osteopenia de forma independiente (1). En una revisión sistemática del 2010, donde se analizaron los años globales vividos con discapacidad, se evidencia que los desórdenes musculoesqueléticos fueron la segunda causa más importante de discapacidad, con una distribución aumentada hacia las personas de mayor edad (alrededor de los 65 años) y las secuelas asociadas a caídas era una de las diez primeras causas en la población general (29).

En términos de impacto en los sistemas de salud, las complicaciones de la osteosarcopenia están asociadas con un aumento sustancial de la

morbilidad y la mortalidad, lo que representa una carga financiera significativa para los servicios de sanitarios. Un estudio estadounidense calculó que el costo atribuible de por vida de una fractura de cadera en un habitante de la comunidad de 80 años era de 81 300 dólares y el costo anual total de todas las fracturas de cadera en los EE. UU. era de más de 20 000 millones de dólares (30). En Europa, un análisis en el año 2010 calculó el costo directo de todas las fracturas osteoporóticas en 29 000 millones de euros en los cinco países más grandes de la Unión Europea (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido) y en 38 700 millones de euros en 27 países de la Unión Europea (31, 32). En Suiza, las fracturas osteoporóticas en las mujeres representan más días de estancia hospitalaria comparadas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, constituyendo una carga económica importante para el sistema de salud (33). En Colombia, un estudio sobre costos de fracturas en mujeres con osteoporosis mostró que el costo de seguir, diagnosticar y tratar adecuadamente a una paciente con osteoporosis para el año 2014 fue de \$ 622 588 y se estimó que para el año 2015 el impacto de tratar las fracturas de cadera en el país sería alrededor de \$ 205 602 914 414; cabe tener en cuenta que en este análisis no se incluyen los costos de las complicaciones asociadas a la fractura o los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad más allá de un año (34).

Un estudio realizado en EE. UU. calculó el costo directo de la sarcopenia en \$ 18.5 mil millones de dólares en el año 2000, representado por hospitalización, ingresos en residencias de adultos mayores y gastos de atención domiciliaria (1, 35). Para el año 2019 se publicó una revisión sistemática acerca de la información disponible de los costos relacionados con la presencia de sarcopenia en comparación con personas sin este diagnóstico, los resultados fueron heterogéneos, describiendo que los puntos de corte para el diagnóstico y la medición de los costos dificultan el análisis, sin embargo, la tendencia descrita indica un mayor consumo de recursos en el sistema de salud en pacientes sarcopénicos (35).

## Tratamiento

En la actualidad, las intervenciones terapéuticas para la osteosarcopenia se encuentran dirigidas a las dos entidades de este binomio por separado, por un lado, a la baja densidad mineral ósea y, por otro, a la sarcopenia; sin embargo, teniendo en cuenta la relación estrecha entre estas dos patologías, nuevas investigaciones hacen énfasis en un manejo integrado de las dos entidades, las cuales se consideran potencialmente prevenibles y tratables (1, 5, 17).

Además de compartir fisiopatología e implicaciones clínicas, estas dos patologías comparten factores de riesgo modificables, como son: el sedentarismo, la malnutrición, la baja funcionalidad, el mal control de patologías y las caídas, los cuales son intervenirlos tanto en la prevención de la osteosarcopenia como en el tratamiento de esta entidad. Los cambios en el estilo de vida con actividad física regular, los ejercicios de equilibrio y resistencia, la adecuada nutrición (ingesta de calcio, vitamina D y proteínas en la dieta), así como un adecuado control de alteraciones endocrinas (déficit de vitamina D, uso de corticoides, diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica, entre otras) y la realización de un tamizaje de personas con mayor riesgo, como son aquellas con fracturas por fragilidad o con baja masa muscular (enfermedad renal crónica, desnutrición, enfermedades neurodegenerativas, entre otras), hacen parte de las estrategias de prevención y tratamiento de la osteosarcopenia y son puntos críticos para el buen mantenimiento óseo y muscular, lo que resulta en una reducción significativa de caídas, fracturas, limitación funcional y, por lo tanto, de discapacidad (1, 4, 5, 7, 8).

La actividad física y el ejercicio son factores determinantes para el tratamiento de la osteosarcopenia (36), tanto el ejercicio aeróbico como de resistencia progresiva, equilibrio y de fortalecimiento muscular, lo cual ha demostrado síntesis de proteínas musculares y mejoría en la fuerza muscular, postura, equilibrio, agilidad y en las medidas de rendimiento físico (36–38). Varios autores también han estudiado y descrito el impacto de programas de ejercicio en la mejoría y la recuperación de la masa muscular,

y en la prevención y manejo de la osteopenia y osteoporosis establecida, por separado, no en pacientes con osteosarcopenia (37–39), pero teniendo en cuenta que estas entidades se encuentran íntimamente relacionadas, como se mencionó previamente, se considera que estas recomendaciones e intervenciones pueden extrapolarse para el manejo de pacientes con osteosarcopenia.

A continuación, se describen las características de estos ejercicios:

- **Ejercicio de resistencia (*endurance*):** se describe como el que requiere de un aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, usualmente con ejercicios cardiovasculares, donde se puede incluir, o no, el uso de cargas o peso, como: nadar, bailar, caminar enérgicamente, andar en bicicleta, escaleras, trotar, remar, etc. (39). Se recomienda tanto en el manejo de pacientes con sarcopenia como osteoporosis que el ejercicio sea incremental, aumentando en frecuencia e intensidad, realizándose mínimo 30–60 minutos/día de intensidad moderada, cinco veces por semana o 20–30 minutos/día de intensidad alta, tres veces por semana, con no más dos días de descanso consecutivos (38). La evidencia muestra una mejora significativa en la masa muscular y ósea, que aumenta la fuerza muscular, reduce o retrasa las limitaciones funcionales, aumenta el equilibrio, previene caídas y disminuye el riesgo de fracturas en personas mayores (1, 36–39).

También se ha evidenciado el aumento de la masa muscular y la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes adultos mayores que realizan ejercicios de resistencia, con intensidades variables (ejemplo: caminar – brisk-walking), pero sobre todo con ejercicios de alta intensidad (37, 40). Este último aumenta el número de fibras musculares, demostrado por un aumento del diámetro transversal muscular, mejoras en fuerza y de rendimiento muscular. Se considera

que revierte la resistencia, aumenta el anabolismo y modifica la morfología muscular (36, 39, 41).

- **Ejercicio de levantamiento de peso:** levantamiento de peso que estimule el uso de grupos musculares determinados, usualmente en repeticiones, que puede estimular la resistencia o la fuerza de la masa muscular, como, por ejemplo: peso muerto, prensas, sentadillas contra peso, levantamiento de peso con bíceps o tríceps o espadilla. Se ha visto que el uso de entrenamiento con pesas, a mayor intensidad y frecuencia, presenta beneficios como la prevención de la pérdida de densidad mineral ósea, en comparación a ejercicios de resistencia (*resistance*) y de baja intensidad y bajo peso, sin aumentar eventos adversos, en pacientes con osteoporosis (37–39). De igual forma se han demostrado los mejores resultados en comparación a otros tipos de ejercicio para el aumento de la masa y el rendimiento muscular en pacientes con sarcopenia (37, 38). Se recomienda que se realice entrenamiento de resistencia de fuerza con peso al menos dos veces por semana en días no consecutivos, en sets de 8–10 ejercicios que involucren los grandes grupos musculares, con intensidad progresiva que permita realizar entre 8 y 12 repeticiones de cada una (38), sin embargo, aunque el ejercicio de resistencia y de levantamiento de peso se consideran una terapia altamente eficaz y segura para la osteosarcopenia, los pacientes con múltiples comorbilidades (como trastornos neurocognitivos y cardiorrespiratorios) pueden experimentar obstáculos para realizar los niveles recomendados de actividad física y, con ello, disminución de los beneficios previamente comentados, por lo que cada actividad física debe ser dirigida e individualizada de acuerdo con las comorbilidades de la persona.

Así mismo se debe incorporar en la dieta la ingesta de proteínas de acuerdo con los requerimientos y comorbilidades de cada persona.

Ingesta de proteínas en la dieta de 1,0 g a 1,2 g/kg de peso corporal/día, principalmente de proteínas animales, ricas en aminoácidos esenciales, lo que mejora el anabolismo de las proteínas musculares y protege la pérdida de masa muscular relacionada con la edad y la pérdida de hueso femoral (1, 36, 42). Asimismo, esta ingesta de proteína aumenta la absorción de calcio y la producción de IGF-I (un estimulador del anabolismo óseo y muscular) y suprime la hormona paratiroidea (1). Adicionalmente, se ha demostrado que la ingesta de proteínas, junto con el ejercicio, mejora la síntesis de proteínas musculares en comparación con el ejercicio solo y tiene un impacto positivo en la composición corporal al promover la pérdida de grasa, la ganancia o el mantenimiento de la masa magra y la preservación de los huesos (1).

Se ha descrito ampliamente el papel de la suficiencia de la vitamina D en pacientes con alteración de la densidad mineral ósea, por lo cual forma parte del manejo de la osteoporosis y osteopenia. Se indica un consumo de dosis de alrededor de 1000UI día, 1000–2000UI día en pacientes con insuficiencia y de 2000–6000UI en deficiencia de vitamina D en dichos pacientes (43). En pacientes con sarcopenia no se ha definido la indicación universal del uso suplementario de vitamina D, pero sí se propone que tenga beneficios en su tratamiento (44), teniendo en cuenta la relación entre los niveles bajos de vitamina D y menor masa muscular, menor fuerza en los miembros inferiores y un aumento de caídas en personas mayores (1). Como también se ha visto una relación positiva entre la suplementación de vitamina D y la fuerza de agarre, fuerza proximal de miembros inferiores y cadera, los cuales son superiores si se implementa en pacientes con valores séricos < 10ng/ml<sup>41</sup>, (21, 36, 39).

El tratamiento farmacológico de la osteosarcopenia hasta el momento se ha limitado al manejo de cada condición de forma individual. En el tratamiento farmacológico actual para la osteoporosis encontramos dos grupos: los antirresortivos (bisfosfonatos y denosumab) y los anabólicos (teriparatida y abaloparatida), sin embargo, no hay evidencia de que estos medicamentos tengan un efecto positivo en el músculo, por lo que aún no hay indicaciones de su uso en osteosarcopenia, más allá de los pacientes

con osteoporosis confirmada, sin embargo, se ha visto una posible relación entre el manejo de la resorción ósea y la pérdida de masa muscular, en escenarios específicos como en pacientes con metástasis ósea o en quemaduras extensas en pacientes pediátricos (45, 46). En un estudio en el que se administró denosumab o un bisfosfonato a mujeres con osteosarcopenia, se encontró que las mujeres tratadas con denosumab habían aumentado la masa magra apendicular y la fuerza de prensión manual en comparación con ningún tratamiento, pero no se observaron cambios en las mujeres tratadas con bisfosfonatos, por lo que el manejo con denosumab podría representar un enfoque terapéutico novedoso para la sarcopenia (7). Dado que la pérdida de masa ósea conlleva por distintos mecanismos a pérdida de masa muscular, se esperaría que el manejo de la primera impactara a ambas (45, 46), pero aún se requiere mayor evidencia de efectos positivos de estos tratamientos en el músculo.

También se adelantan estudios en otros objetivos terapéuticos, como son la miostatina como importante factor para la regulación de músculos y huesos. El anticuerpo antimioostatina (receptor señuelo de miostatina ACVR2B-Fc) aumenta la masa corporal magra y los marcadores de resorción ósea en mujeres posmenopáusicas, sin embargo, su eficacia clínica y su seguridad continúa en estudio, dados sus posibles efectos adversos a nivel cardíaco (1, 7).

Se han realizado estudios con otras alternativas terapéuticas como son agonistas del receptor de ghrelina, antidiabéticos (metformina, ARGLP1) (37-40, 46) y anticuerpos moduladores selectivos de estrógenos. Este último ha demostrado un aumento de la masa muscular y la fuerza en hombres hipogonadales y mujeres posmenopáusicas, pero en un ensayo realizado en mujeres mayores de 65 años con sarcopenia, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en términos de medidas de fuerza y rendimiento físico (1, 7).

Las vías que regulan centralmente el hueso y el músculo, como GH/IGF-1 y la señalización de andrógenos, también pueden ser puntos claves. Los posibles agentes terapéuticos incluyen: la hormona de crecimiento (GH) recombinante que

aumenta la masa magra y la DMO lumbar, pero tiene problemas de seguridad; los secretagogos de GH que aumentan los niveles de GH/IGF-1 y la terapia con testosterona que tiene efectos positivos sobre masa y fuerza muscular y sobre la DMO, pero está limitada por los efectos secundarios androgénicos y los riesgos a nivel cardiovascular y de cáncer de próstata (8). También se ha visto potencial en los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores, pero por el momento no existe una recomendación de uso de algún fármaco para el manejo específico de la osteosarcopenia, dado que aún no se han demostrado claros beneficios (44-46).

Consideramos que el manejo de la osteosarcopenia debe ser multivariable, incluyendo nutrición, actividad física y farmacoterapia, tanto en la prevención como en el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes con osteosarcopenia, siempre individualizando a cada paciente (37, 45) y haciendo énfasis en los beneficios conocidos de la dieta y la actividad física.

## Discusión

La información clínica reciente de la osteosarcopenia como un nuevo e importante síndrome geriátrico ha facilitado evaluar la presencia de dos entidades que se habían estudiado e intervenido de forma separada. Se han aclarado los factores de riesgo en común, las vías fisiopatológicas y las comorbilidades precipitantes o facilitadoras para la osteosarcopenia.

El uso de herramientas de tamizaje, procedimientos e imágenes (SARC-F, fuerza de prensión, DXA, DMO, SPPB, etc.) han permitido el diagnóstico y la intervención temprana en las personas mayores. Así mismo, se han podido tener presentes las complicaciones que dicha condición implica y se han logrado crear estrategias para su prevención. Hasta el momento existen claros beneficios del tratamiento no farmacológico para la osteoporosis y la sarcopenia que podrían extrapolarse a su uso en el síndrome conjunto y existe un crecimiento paulatino en cuanto a los estudios para el uso de nuevos agentes farmacológicos.



## Conclusión

En el abordaje multidimensional e interdisciplinario realizado a la persona mayor, debemos tener en cuenta el conocimiento actual sobre la osteosarcopenia como síndrome geriátrico, lo cual le permite al médico realizar unos adecuados tamizaje, diagnóstico y enfoque terapéutico en la persona mayor con pérdida de masa ósea, masa muscular y con alteraciones en su desempeño físico y así mejorar o adecuar su participación en actividades de la vida diaria, prevenir o disminuir las complicaciones asociadas a la presencia de osteosarcopenia, previamente mencionadas, o incluso su aparición.

## 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] Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2781-90. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4151-8>
- [2] Medina-Orjuela A, Rosero-Olarte Ó, Rueda-Plata P, Sánchez-Escobar F, Chalem-Choueka M, González-Reyes MA, *et al.* Second Colombian Consensus on the Management of Post-menopausal Osteoporosis: 2017 Update. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(3):184-210. <https://doi.org/10.1016/j.rcrue.2019.01.004>
- [3] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [4] Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician.* 2017;46(11):849-53.
- [5] Cedeno-Veloz B, López-Dóriga BP, Duque G. Osteosarcopenia: una revisión narrativa. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019;54(2):103-8. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.09.010>
- [6] Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):473-81. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.473>
- [7] Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: the Path Beyond Controversy. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(2):81-4. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00567-6>
- [8] Paintin J. Osteosarcopenia. *Eur PMC Funders Gr.* 2018;79(5):253-8. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.5.253>
- [9] Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52(1):71-4. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.02.002>
- [10] Cadena M, Sánchez J, Castrillón MP, Quintero-Cure JM, Roa A, Llano-Ceballos C, *et al.* Correlation of the SARC-F questionnaire with muscle mass in Colombian elderly with osteosarcopenia. *J Lat Am Geriatr Med.* 2021;7(1):1-7.
- [11] Samper-Ternent R, Reyes-Ortiz C, Ottenbacher KJ, Cano CA. Frailty and sarcopenia in Bogotá: results from the SABE Bogotá Study. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(2):265-72. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0561-2>
- [12] Runzer-Colmenares FM, Samper-Ternent R, Al Snih S, Ottenbacher KJ, Parodi JF, Wong R. Prevalence and factors associated with frailty among Peruvian older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58(1):69-73. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.07.005>

- [13] Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir G, *et al.* Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health.* 2009;99(4):673–9. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.143958>
- [14] Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, Bautmans I, Beaudart C, Bischoff-Ferrari H, *et al.* Quality of Life in Sarcopenia and Frailty. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(2):101–20. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9758-y>
- [15] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, *et al.* Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1–2). <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>
- [16] Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):365–85. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.005>
- [17] Clynes MA, Gregson CL, Bruyère O, Cooper C, Dennison EM. Osteosarcopenia: Where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatol (Reino Unido).* 2021;60(2):529–37. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa755>
- [18] Isaacson J, Brotto M. Physiology of mechanotransduction: How do muscle and bone “talk” to one another? *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2014;12(2):77–85. <https://doi.org/10.1007/s12018-013-9152-3>
- [19] Frost HM. Bone’s mechanostat: A 2003 update. *Anat Rec.* 2003;275A(2):1081–101. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10119>
- [20] Girgis CM, Mokbel N, DiGirolamo DJ. Therapies for musculoskeletal disease: Can we treat two birds with one stone? *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(2):142–53. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0204-5>
- [21] Schoenau E, Fricke O. Interaction between muscle and bone. *Horm Res.* 2007;66(supl. 1):73–8. <https://doi.org/10.1159/000096626>
- [22] Nieuwenhuizen WF, Weenen H, Rigby P, Hetherington MM. Older adults and patients in need of nutritional support: Review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. *Clin Nutr.* 2010;29(2):160–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.09.003>
- [23] Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone.* 2017;105:276–86. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.09.008>
- [24] Lamb SE, Keene DJ. Measuring physical capacity and performance in older people. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(2):243–54. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.11.008>
- [25] Treacy D, Hassett L. The Short Physical Performance Battery. *J Physiother.* 2018;64(1):61. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2017.04.002>
- [26] Wang YJ, Wang Y, Zhan JK, Tang ZY, He JY, Tan P, *et al.* Sarco-osteoporosis: Prevalence and association with frailty in Chinese community-dwelling older adults. *Int J Endocrinol.* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/482940>
- [27] Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, Gunawardene P, Demontiero O, Duque G, *et al.* Phenotype of Osteosarcopenia in Older Individuals With a History of Falling. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(4):290–5. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.10.018>
- [28] Martínez-Calvache V, Herrera-Peña Á, Carrera-Gil F. Sarcopenia y fragilidad en pacientes hospitalizados en salas de medicina interna. *Acta Médica Colomb.* 2020;2050(1):1–9. <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1242>

- [29] Vos T, Flaxman A, Naghavi M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- [30] Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):364–70. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51110.x>
- [31] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, *et al.* Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1–2):136. doi:10.1007/s11657-013-0136-1
- [32] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013;24(1):23–57. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>
- [33] Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1997;7(5):414–25. <https://doi.org/10.1007/PL00004149>
- [34] Garcia-Perlaza J, Guerrero-Regino EA, Terront-Lozano A, Molina JF, Pérez C, Jannaut MJ, *et al.* Costos de las Fracturas en mujeres con Osteoporosis en Colombia. *Acta Médica Colomb*. 2014;39(1). <https://doi.org/10.36104/amc.2014.89>
- [35] Bruyère O, Beaudart C, Ethgen O, Reginster JY, Locquet M. The health economics burden of sarcopenia: a systematic review. *Maturitas*. 2019;119(2018):61–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.003>
- [36] Bosaeus I, Rothenberg E. Nutrition and physical activity for the prevention and treatment of age-related sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(2):174–80. <https://doi.org/10.1017/S002966511500422X>
- [37] Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Harding AT, Horan SA, Beck BR. High-Intensity Resistance and Impact Training Improves Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal Women With Osteopenia and Osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):211–20. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3284>
- [38] Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, Cominetti MR, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med*. 2019;132(2018):42–9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.035>
- [39] Mastaglia S, Mautalen C. Sarcopenia: Enfoque clínico. *Actual osteol*. 2014;10(2):2955–9.
- [40] Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone*. 2008;43(3):521–31. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.05.012>
- [41] Dhaliwal R, Aloia JF. Effect of Vitamin D on Falls and Physical Performance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):919–33. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.004>
- [42] Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10–47. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>
- [43] Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary reference intakes Calcium Vitamin D*. National Academy Press, 2018. <https://doi.org/10.17226/13050>
- [44] Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician.

- Ther Adv Musculoskelet Dis. 2019;11. <https://doi.org/10.1177/1759720X19867009>
- [45] Morley JE. Treatment of sarcopenia: The road to the future. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(7):1196–9. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12386>
- [46] Klein GL. Pharmacologic Treatments to Preserve Bone and Muscle Mass in Osteosarcopenia. *Curr Osteoporosis Rep*. 2020;18:228–31 <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00576-5>





# Que la diabetes no marque la vida de su paciente

- Se ha demostrado que el control glucémico puede mejorar con un buen entrenamiento en técnica de inyección (incluida la educación en rotación del sitio de la inyección), la no reutilización de agujas, la detección y manejo de la Lipohipertrofia, la longitud de la aguja y, en algunos casos, la transición a una aguja más corta.<sup>1</sup>

- Reducción media del 1% en A1c a 6 meses<sup>1</sup>
- Reducción media de 0,58% en A1c a 3 meses<sup>2</sup>

- La reutilización de la aguja puede dañar la punta biselada y generar rasgado. Esta acción está relacionada al endurecimiento de la grasa debajo de la piel (formación de Lipohipertrofia). Estos endurecimientos pueden afectar la absorción de insulina, lo que dificulta el control de la glucosa en sangre.<sup>3,4</sup>

- Beneficie a sus pacientes con la tecnología BD EasyFlow™. Le asegura una técnica de inyección óptima mientras mejora la experiencia en el momento de la inyección.<sup>5</sup>

Programa Educativo para paciente  
con diabetes de BD Colombia



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

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

#### Referencias:

- Misnikova et al. A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Proper Insulin Injection Technique Training on Glycemic Control. *Diabetes Ther.* Published online October 13, 2017.
- Grassi, G. et al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin & Transl Endocrin.* Dec 2014;1(4):145-150.
- Frid AH, et al. *Mayo Clinic Proceedings.* 2016;91(9): 1231-1255.
- Blanco M, et al. *Diabetes Metab* 2013;39(5):445-53
- Gibney M, Arce C, Byron K, Hirsch L. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(6): 1519-1530.
- Hirsch LJ, et al. Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2012;6(2):328-35.
- Aronson R., et al. (2013). Insulin pen needles. Effects of extra thin-wall needle technology on performance, confidence, and other patient ratings. *Clinical Therapeutics*. In Press. Corrected proof. Available online 20 June 2013

BD, el logo BD y todas las otras marcas registradas son propiedad de Becton Dickinson and Company © 2021. Todos los derechos reservados.

Material de uso exclusivo para profesionales de la salud. Mayor información BD Colombia. Via Cota Vereda Vuelta Grande a 150m de la Glorieta de Siberia. Cota, Cundinamarca. Tel: 7566060. Página web: [www.bd.com](http://www.bd.com). Si tiene algún reporte de Tecnovigilancia comunicarse al departamento técnico-científico de BD Colombia al e-mail: [tecnoreactivovigilancia.bd.com](mailto:tecnoreactivovigilancia.bd.com)

BD-50038

## EasyFlow™ Technology

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



BD Ultra-Fine™ Penta Point™ EasyFlow™  
Aguja para PEN de insulina  
Caja x 100 Unidades 4mm - 32G  
Ref: 320489  
INVIMA2018DM-0017818



4 mm



#### Tecnología BD PentaPoint™

Más biselados diseñados para una mayor comodidad.<sup>6</sup>



#### Pared interna más delgada

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



#### Tecnología BD EasyFlow™










Permite inyecciones más fáciles y rápidas.<sup>7</sup>





## Caso clínico

# Hipofisitis y adrenalitis asociadas al uso de inhibidores del punto de control inmunitario

Andrés Felipe García-Ramos <sup>1</sup>, Santiago Saldarriaga-Betancur <sup>1</sup>, Juanita González-Arango <sup>1</sup>,  
Valentina Estupiñán <sup>1</sup>, Claudia Monsalve <sup>2</sup>, Carolina Aguilar-Londoño <sup>2</sup>,  
Natalia Aristizábal Henao <sup>2</sup>, José Luis Torres <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** García-Ramos AF, Saldarriaga-Betancur S, González-Arango J, Estupiñán V, Monsalve C, Aguilar-Londoño C, et al. Hipofisitis y adrenalitis asociadas al uso de inhibidores del punto de control inmunitario. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e744. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.744>

Recibido: 01/Mayo/2022

Aceptado: 09/Agosto/2022

Publicado: 18/Agosto/2022

## Resumen

**Introducción:** los inhibidores de punto de control inmunitario (IPCI) han revolucionado el tratamiento de los pacientes con cáncer, incrementando la supervivencia libre de enfermedad y son terapias con aval para el manejo de neoplasias sólidas. Entre los eventos adversos frecuentes se encuentran los que ocurren a nivel del sistema endocrino y se reporta el caso de una paciente tratada con anti CTLA-4 y anti PD-1 que desarrolló hipofisitis y adrenalitis.

**Objetivo:** describir el caso de una paciente que presentó endocrinopatías (hipofisitis y adrenalitis) asociadas al uso de IPCI, en una clínica en la ciudad de Medellín, Colombia.


**Presentación del caso:** mujer de 74 años con antecedente de carcinoma de células renales tratada con ipilimumab y nivolumab, suspendidos por neumonitis. Tres meses después acudió a urgencias por disminución de clase funcional y somnolencia, el examen físico mostró hipotensión y se evidenció hiponatremia, hipotónica y cortisol basal disminuido. Por ello, se solicitó perfil hipofisario, encontrando somatomedina y hormona foliculo estimulante (FSH) bajas y hormona adrenocorticotrópica ACTH elevada, además, se realizó resonancia de silla turca sin alteración estructural y se concluyó hipofisitis con imagen normal e insuficiencia adrenal primaria secundaria a adrenalitis.

**Discusión y conclusión:** los inhibidores del punto de control inmunitario son medicamentos actualmente utilizados para diferentes tipos de neoplasias, estos medicamentos se asocian en un porcentaje significativo con endocrinopatías, sin embargo, encontrar la afectación de dos glándulas endocrinas es inusual, este es el segundo caso reportado en la literatura con hipofisitis y adrenalitis.

Se deben reconocer las manifestaciones clínicas de las endocrinopatías asociadas a la inmunoterapia, teniendo en cuenta el uso creciente de estas terapias para diferentes

## Destacados

- La inmunoterapia se ha convertido en un pilar del tratamiento de algunos tipos de cáncer, pero es necesaria una mayor comprensión de las células tumorales y la interacción del sistema inmunológico.
- Las endocrinopatías asociadas con la inmunoterapia incluyen hipofisitis, disfunción tiroidea, insuficiencia suprarrenal y diabetes autoinmune.
- El riesgo de presentar endocrinopatías es variable con cada uno de los medicamentos que actúan en los diferentes puntos de control inmunológicos y aumenta el riesgo cuando se combinan.

 **Correspondencia:** Andrés Felipe García Ramos, carrera 70 #1-141, Centro Médico Las Américas AUNA, sede Arkadia, piso 4, Medellín, Colombia. Correo-e: andresfelipegr10@gmail.com

neoplasias. El compromiso de más de una glándula endocrina es infrecuente, sin embargo, se debe sospechar y reconocer. Además, es importante establecer en cada centro un protocolo para el abordaje y el seguimiento de estos pacientes.

**Palabras clave:** hipofísis, hipofisitis, adrenalitis, inmunoterapia, silla turca.

## Hypophysitis and Adrenalitis Associated with the Use of Immune Checkpoint Inhibitors "clinical Case Report"

### Abstract

**Background:** Checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of cancer patients, increasing disease-free survival; These are therapies with endorsement for the management of solid neoplasms. Among the adverse events are those at the level of the endocrine system. We report the case of a patient treated with anti CTLA-4 and anti PD-1 who developed hypophysitis and adrenalitis.

**Purpose:** To describe the case of a patient who presented endocrinopathies (hypophysitis and adrenalitis) associated with the use of immunotherapy, in a clinic in the city of Medellín, Colombia.

**Case presentation:** 74-year-old woman with a history of renal cell carcinoma, treated with ipilimumab and nivolumab, that were suspended due to pneumonitis. Three months later, she presented to the emergency department due to decreased functional class and drowsiness. On physical examination with hypotension. Hypotonic hyponatremia, and low basal cortisol were evidenced. A pituitary profile was requested, finding low somatomedin, low Follicle-stimulating hormone (FSH) and high adrenocorticotrophic hormone (ACTH). MRI of the *sella turcica* showed absence of structural alterations. Hypophysitis with a normal image and primary adrenal insufficiency secondary to adrenalitis was concluded.

**Discussion and conclusions:** Immune checkpoint inhibitors are drugs currently used for different types of neoplasms, these drugs are associated in a significant percentage with endocrinopathies, however, finding the simultaneous involvement of two endocrine glands is unusual, being this the second reported case in the literature with hypophysitis and adrenalitis.

The clinical manifestations of endocrinopathies associated with immunotherapy should be recognized, considering the increasing use of these therapies for different neoplasms. The involvement of more than one endocrine gland is uncommon, however it should be suspected and recognized. It is important to establish in each center a protocol for the approach and follow-up of these patients.

**Keywords:** pituitary, hypophysitis, adrenalitis, immunotherapy, sella turcica.

### Highlights

- Immunotherapy has become a pillar of cancer therapy; an understanding of cancer cells and immune system interaction is needed.
- Endocrinopathies associated with immunotherapy include hypophysitis, thyroid dysfunction, adrenal insufficiency, and autoimmune diabetes.
- The risk of presenting endocrinopathies is variable with each of the drugs that act on the different immune checkpoints and the risk increases when they are combined.

### Introducción

Las primeras personas en asociar la respuesta inmune con el estado del cáncer fueron Wilhelm Busch y Friedrich Fehleisen, quienes en 1868 describieron la regresión espontánea de tumores luego del desarrollo de erisipela (1).

Gracias a esta descripción, en 1908, el doctor William Coley, quien es considerado el padre de la inmunoterapia, publicó una serie de casos de pacientes que tenían regresión tumoral luego de la aplicación de la toxina coley, la cual consistía en inyectar extracto de estreptococo (1).

En 1909, Paul Ehrlich planteó la hipótesis de que el cuerpo humano genera constantemente células neoplásicas que son erradicadas por el sistema inmunológico, concepto que se reforzó por la hipótesis de la "inmunovigilancia del cáncer", planteada por Lewis Thomas y sir Frank Macfarlane Burnet, la cual concibe que los antígenos cancerosos son reconocidos por el sistema inmunológico para prevenir la génesis del cáncer (2). Observaciones posteriores de regresión de melanoma en personas con enfermedades autoinmunes (3) y la presencia de una mayor progresión del cáncer en un contexto de inmunodeficiencia (4) apoyó aún más la correlación inversamente proporcional entre la actividad del sistema inmune con el cáncer.

Estas investigaciones dieron pie al estudio de la respuesta inmune tumoral, desarrollando tres enfoques inmunoterapéuticos para tratar el cáncer: bloqueo de puntos de control inmunológico, que tiene como objetivo desarrollar una respuesta más potente de las células T; terapias celulares adoptivas, que consisten en una infusión autóloga o alogénica de linfocitos T; y vacunas contra el cáncer, las cuales pueden diseñarse para tener actividad profiláctica o terapéutica.

Por su parte, existen reguladores negativos en la activación de las células T denominados "moléculas de control" y dos de los más potentes son: el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA4) y la muerte celular programada 1 (PD1). Los dos puntos tienen el objetivo de asegurar que los linfocitos T preserven la autotolerancia mientras protegen eficazmente al cuerpo de patógenos y neoplasias (2). Varios grupos de investigación han estudiado estas moléculas y resaltan el grupo del doctor James P. Allison, con su trabajo con el CTLA4, y el doctor Tasuku Honjo, con su investigación de PD1 que dio paso al desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer, trabajos que los hicieron merecedores del premio Nobel de Medicina en el 2018 (2).

La activación del linfocito T (LT) induce la exocitosis del CTLA-4, que se une al B7-1 (CD80) y al B7-2 (CD86), produciendo la transendocitosis de estos, disminuyendo su disponibilidad para el coestimulador CD28, por lo cual disminuirá la concentración de PI3K, AKT y Bcl-xL, suprimiendo la IL-2 y la proliferación y la supervivencia de los LT. La activación por la vía de PD-1 también genera este efecto (2) (figura 1), es así como los bloqueadores de la vía CTLA-4 y PD-1 permiten la persistencia de la activación de los LT, atacando las células tumorales, pero también generando una respuesta inflamatoria en diferentes órganos.

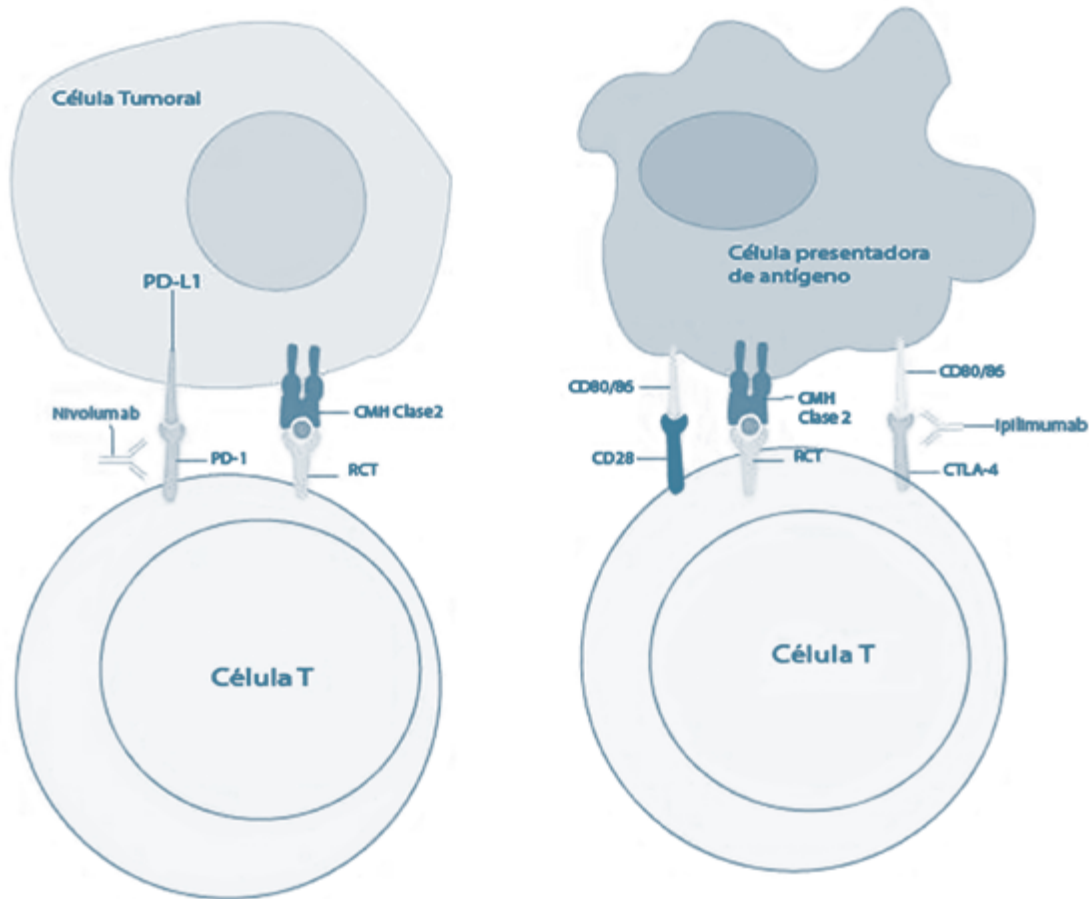
Los IPCI desencadenan poderosos mecanismos de respuesta inmunitaria, lo que conlleva a un mayor riesgo de respuestas autoinmunes graves, afectando en gran medida a diferentes órganos endocrinos y estas endocrinopatías pueden causar una morbilidad y mortalidad significativa en pacientes que ya tiene una condición grave (2).

A continuación se describe un caso de hipofisitis y adrenalitis en una paciente que recibió tratamiento con ipilimumab (anti CTLA-4) y nivolumab (anti PD-1) como tratamiento para carcinoma de células renales con metástasis a páncreas.

## Presentación del caso

Mujer de 74 años con antecedente de carcinoma de células renales con metástasis a páncreas tratada con ipilimumab y nivolumab por 10 meses, suspendidos por presentar neumonitis. Luego de tres meses de haber suspendido la inmunoterapia, la paciente consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de dos semanas de evolución consistente en disminución en su clase funcional, acompañado de astenia y somnolencia.

Al examen físico se encontró hipotensión diastólica (100/30 mm Hg) y dentro de los exámenes paraclínicos destacó la presencia de



**Figura 1.** Mecanismo de acción de los inhibidores de punto de control

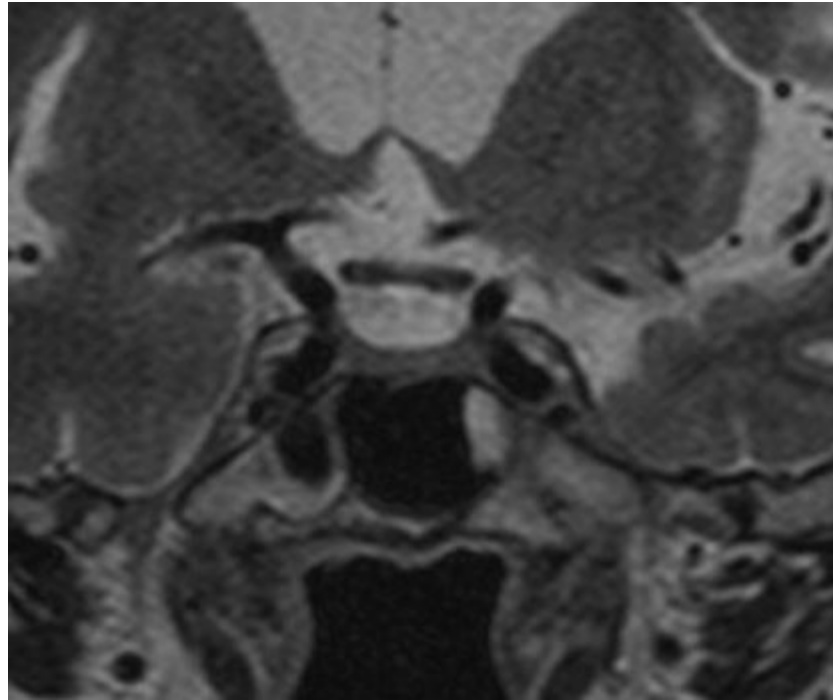
Notas aclaratorias: CMH: complejo mayor de histocompatibilidad, RCT: receptor de célula T

**Fuente:** elaboración propia.

hiponatremia profunda (106 mEq/L), hipotónica (236 mOsm/Kg) con sodio urinario elevado (36 mEq/L), cortisol basal disminuido (5 ug/dL), ACTH elevada (91,9 pg/mL), somatomedina C baja (35,69 ng/mL) y FSH baja para la edad (20,5 mUI/mL), tenía además pruebas de función tiroidea normales y no se encontraba recibiendo tratamiento previo con esteroides.

Se concluyó hipofisitis con compromiso de los ejes gonadotropo y somatotropo, además de adrenalitis secundaria al uso de la inmunoterapia. Por el compromiso hemodinámico, se inició manejo

con hidrocortisona con mejoría de la presión arterial y del sodio y se realizó una resonancia magnética de silla turca (imagen 1), la cual evidenció una irregularidad en la porción central del tallo hipofisario que no sobrepasaba los 1,8 mm de diámetro, conservando la intensidad de señal en todas las secuencias obtenidas, incluyendo las series contrastadas, no concluyente para el diagnóstico de hipofisitis. Con la suplementación con hidrocortisona, se logró que al egreso la paciente tuviera un adecuado perfil hemodinámico y sodio en rango de normalidad.



**Imagen 1.** Resonancia magnética de silla turca contrastada, en la cual se aprecia una irregularidad en la porción central del tallo hipofisario que no sobrepasa los 1,8 mm de diámetro

**Fuente:** elaboración propia.

### Discusión

La hipofisitis es la inflamación de la hipófisis o del tallo hipofisario (5) y puede ser primaria o secundaria, como es el caso presentado, por uso de los inhibidores de puntos de control, la cual se produce por una reacción de hipersensibilidad tipo II y tipo IV (6, 7), dependiendo del tipo de medicamentos será el riesgo de desarrollar hipofisitis (tabla 1).

La hipofisitis puede presentarse poco después del inicio hasta seis meses después de suspender

la inmunoterapia (5). Por su parte, la cefalea, la disfunción de la hipófisis anterior y el agrandamiento leve de la hipófisis con engrosamiento del tallo hipofisario son características clave, mientras que la diabetes insípida y los cambios en la visión son poco frecuentes (5).

La recuperación de la función hipofisaria es variable y la deficiencia de ACTH suele persistir (5). Es así como los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar hipofisitis con una relación 4:1 (5).

**Tabla 1.** Incidencia de hipofisitis con inhibidores de puntos de control

Diana terapéutica	Medicamento	Incidencia de hipofisitis (%)
CTLA-4	Ipilimumab	1,8 - 17
	Tremelimumab	0 - 0,4

PD-1	Nivolumab	0 - 1
	Pembrolizumab	1
PD-1L	Atezolizumab	< 0,1
	Avelumab	< 1
	Durvalumab	< 0,1
CTLA-4 + PD-1	Ipilimumab + nivolumab	8

Fuente: elaboración propia.

La presentación clínica, bioquímica e imagenológica difiere entre la etiología primaria vs. la secundaria de los ejes hormonales hipofisarios, como ocurre por inmunoterapia (CTLA-4), (tabla 2) (6). Es de resaltar que el tener una

resonancia magnética normal no excluye el diagnóstico de hipofisitis, pues hasta en el 23% de los pacientes que desarrollan hipofisitis por inhibidores de punto de control pueden tener una resonancia sin alteración (6).

**Tabla 2.** Presentación clínica, bioquímica e imagenológica de la hipofisitis según etiología

Ítem		Primaria (%)	Inhibidores CTLA-4 (%)
Clínica	Cefalea	47	60
	Polidipsia y poliuria	35	0,9
	Alteración visual	31	3
Bioquímica	Hipocortisolismo	60	91
	Hipotiroidismo	52	84
	Hipogonadismo	55	83
	Diabetes insípida central	39	1
	Hiperprolactinemia	37	9
	Disminución de GH	38	43
Resonancia magnética	Anormal	98	77
	Normal	2	23

Fuente: elaboración propia.



Dadas las alteraciones endocrinológicas que se pueden producir durante el tratamiento con inmunoterapia, se recomienda realizar una tamización bioquímica hormonal antes del inicio y durante el tratamiento con los inhibidores de puntos de control (figura 2) (6). El tratamiento de la

hipofisitis dependerá de la gravedad de presentación y del eje comprometido (tabla 3) y el agrandamiento de la hipófisis se resuelve en el 83–100% de los pacientes, con una recuperación variable del eje gonadal y tiroideo y, por lo general, el compromiso del eje corticotropo es permanente (6).

Antes de iniciar la inmunoterapia:	Durante la inmunoterapia*
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glucemia en ayunas</li> <li>▪ Na, K en suero</li> <li>▪ TSH y T4L</li> <li>▪ Cortisol 8 am</li> <li>▪ LH, FSH, Testosterona/estradiol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glucemia en ayunas</li> <li>▪ Na, K en suero</li> <li>▪ TSH y T4L</li> <li>▪ Cortisol 8 am</li> <li>▪ Testosterona (hombres)</li> </ul>

**Figura 2.** Tamización bioquímica antes y durante de la inmunoterapia

Notas aclaratorias: \*de forma sistemática se debe realizar la tamización bioquímica luego de cada ciclo de inmunoterapia en los primeros seis meses de tratamiento, luego cada dos ciclos por los próximos seis meses y luego según la clínica (6).

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 3.** Tratamiento de la hipofisitis

Compromiso	Tratamiento		Notas
Síntomas compresivos	Prednisona 1 mg/kg/día		O equivalente
Insuficiencia adrenal	Fase inicial:	Bolo de 100 mg de hidrocortisona	IV, IM o subcutáneo
	Fase de continuación:	Infusión de hidrocortisona a 100 mg al día	Hasta mejoría clínica y bioquímica
	Fase mantenimiento:	Hidrocortisona 20 mg/día	Vía oral
Hipotiroidismo	Reemplazo hormonal		Individualizado según clínica y bioquímica al mes de seguimiento
Hipogonadismo	Reemplazo hormonal		Iniciar según monitorización en los primeros tres meses
Déficit de GH	No se utiliza reemplazo hormonal por contexto oncológico		
Diabetes insípida	Tratamiento de forma sistemática		

**Fuente:** elaboración propia.

La incidencia de adrenalitis con el uso de ipilimumab + nivolumab es menor que la incidencia de hipofisitis, siendo esta de 2,6% (9). No hay signos específicos de insuficiencia adrenal primaria inducida por inhibidores de puntos de control, sin embargo, se han descrito dos escenarios que son:

1. La presentación típica aguda de una insuficiencia adrenal primaria (fatiga, pérdida de peso, deshidratación, hipotensión, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y mialgias).
2. Una presentación subaguda que puede ser más progresiva y manifestarse solo como hiponatremia aislada (9).

En el primer escenario de la manifestación aguda se debe medir de forma urgente el cortisol sérico (con ACTH si está disponible) e iniciar el reemplazo de forma inmediata con hidrocortisona a dosis de 100 mg intravenoso (IV), intramuscular (IM) o subcutáneo (SC), sin esperar el resultado del cortisol y continuar con una infusión de 100 mg de hidrocortisona por día, con una adecuada terapia de hidratación; cuando mejoren los parámetros clínicos y bioquímicos, se debe continuar con hidrocortisona por vía oral (VO) a dosis de 60 mg al día (20 mg tid) con desmonte paulatino hasta llegar a la dosis sustitutiva (9). Si el cortisol sérico es  $> 18 \mu\text{g/dL}$  se excluye el diagnóstico de insuficiencia adrenal (9).

En el segundo escenario, el enfoque diagnóstico incluye la medición de cortisol sérico a las 08:00 am y se confirma el diagnóstico con un punto de corte  $< 5,0 \mu\text{g/dL}$  con ACTH elevada y se debe brindar suplencia con hidrocortisona 15–30 mg al día (9). Si el cortisol se encuentra entre  $5\text{--}18 \mu\text{g/dL}$ , se debe realizar una prueba de estímulo con Synacthen de 250  $\mu\text{g}$ , considerando el diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria con cortisol  $< 18 \mu\text{g/dL}$  luego del estímulo (9).

En el caso de considerar el diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria en un paciente que se encuentra en tratamiento con inhibidores de puntos de control, se recomienda excluir el diagnóstico diferencial autoinmune con

medición de anticuerpos anti-21 hidroxilasa (9); además, se recomienda la realización de una tomografía adrenal para valorar la morfología adrenal sugestiva de adrenalitis o atrofia y para descartar el diferencial de metástasis adrenal o etiología infecciosa como la tuberculosis (9). Los pacientes con adrenalitis deben tener un seguimiento estrecho por Endocrinología, valorando la necesidad de introducir al manejo fludrocortisona 50  $\mu\text{g}$  al día con valoración de la presión arterial, el potasio sérico y la renina plasmática (9).

Por lo general, el desarrollo de hipofisitis y adrenalitis con inmunoterapia no contraindica el reintroducir esta terapia cuando se logre la estabilidad clínica y bioquímica, pero cada decisión debe ser tomada de forma individualizada y multidisciplinaria entre Endocrinología y Oncología (9).

La paciente del caso reportado tuvo bloqueo doble (anti CTLA-4 y PD-1) de los puntos de control de la respuesta inmune, manejo con el cual desarrolló hipofisitis y adrenalitis. Se hizo medición de los ejes adenohipofisarios, confirmando hipofisitis con compromiso gonado-tropo y somatotropo, a pesar de que en la imagen por resonancia magnética no se demostró una alteración concluyente y la imagen en este contexto puede ser normal o no diagnóstica hasta en el 23% de los casos, por lo cual no se excluye el diagnóstico. Por la manifestación clínica de compromiso hemodinámico con hipotensión e hiponatremia se midió cortisol sérico, el cual se encontró en  $5,0 \mu\text{g/dL}$ , con ACTH francamente elevada (91,9  $\text{pg/mL}$ ), por lo cual concluimos que a pesar de un buen estímulo adenohipofisario no había respuesta adrenal, enmarcando un perfil bioquímico de insuficiencia adrenal primaria con manifestación aguda, instaurando de esta forma manejo con hidrocortisona 100 mg IV como bolo inicial y mantenimiento de 100 mg IV al día, con lo cual mejoraron dichos parámetros. Al egreso se brindó soporte con hidrocortisona y fludrocortisona, y actualmente se continúa haciendo seguimiento de la paciente de forma ambulatoria.

En el ejercicio clínico de este caso se tuvo una limitación en cuanto al enfoque diagnóstico de la insuficiencia adrenal primaria, pues por recomendación de expertos se deberían medir los anticuerpos contra la enzima 21 hidroxilasa para excluir etiología autoinmune (11) y no estuvo disponible dicha medición, sin embargo, por su perfil bioquímico y temporalidad con el tratamiento, se concluyó secundario a este.

## Conclusiones

Informamos un caso muy poco usual de una hipofisitis más adrenalitis asociada al uso de inhibidoras del punto de control inmunitario, el cual se manifestó como una insuficiencia suprarrenal aguda en una paciente con suspensión reciente de la terapia. Hasta la fecha, luego de una extensa búsqueda de la literatura, concluimos que este es el segundo caso reportado de la coexistencia de hipofisitis y adrenalitis con el uso de estos medicamentos (10). Los médicos que tratan estos pacientes deben ser conscientes de la posibilidad de esta rara manifestación dual de hipofisitis y adrenalitis inducida por inmunoterapia, la cual puede presentarse con síntomas severos y un perfil de alteraciones bioquímicas que puede ser un reto diagnóstico.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés con este caso clínico.







## Referencias

- [1] Oiseth SJ, Aziz M. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2017;3:250–61. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.41>
- [2] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020 nov.;20(11):651–68. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>
- [3] Smith JL, Stehlin JS. Spontaneous regression of primary malignant melanomas with regional metastases. *Cancer.* 1965 nov.;18(11):1399–415. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196511\)18:11%3C1399::AID-CNCR2820181104%3E3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196511)18:11%3C1399::AID-CNCR2820181104%3E3.0.CO;2-R)
- [4] Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2012 febr.;22(1):23–32. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.12.004>
- [5] Fernandes S, Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. A Novel Etiology of Hypophysitis: Immune Checkpoint Inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 sept.;49(3):387–99. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.002>
- [6] Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol.* 2016 dic.;186(12):3225–35. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.08.020>
- [7] Sum M, Vallejo-García F. Immunotherapy-induced autoimmune diabetes and concomitant hypophysitis. *Pituitary.* 2018 oct.;21(5):556–7. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0880-8>
- [8] Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019 febr.;26(2):G1–18. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0320>
- [9] Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 2017 jul.;58:70-6. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>
- [10] Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:e15. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70031-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70031-7)
- [11] Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, Chabre O. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 oct.;79(5):539-44. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.07.002>.

## Página del residente

# Espectro clínico del síndrome de Fahr: reporte de dos casos

Harold Méndez <sup>1</sup>, Alejandro Pinzón-Tovar <sup>1</sup>, Silvana Jiménez-Salazar <sup>2</sup>,  
Marly Oviedo-Cali <sup>1</sup>, Kenny Buitrago-Toro <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia

<sup>2</sup>Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Méndez H, Pinzón-Tovar A, Jiménez-Salazar S, Oviedo-Cali M, Buitrago-Toro K. Espectro clínico del síndrome de Fahr: reporte de dos casos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e752. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.752>

Recibido: 05/Junio/2022

Aceptado: 12/Septiembre/2022

Publicado: 22/Septiembre/2022

## Resumen

**Introducción:** las calcificaciones de los ganglios basales poseen un amplio espectro de presentación clínica. La etiología primaria asociada a manifestaciones neuro-psiquiátricas recibe el nombre de enfermedad de Fahr (EF), mientras que cuando son secundarias a distintos desórdenes metabólicos, infecciones, enfermedades autoinmunes o intoxicaciones se denomina síndrome de Fahr (SF).

**Objetivo:** presentar el abordaje diagnóstico y diferentes presentaciones clínicas del síndrome de Fahr y enfermedad de Fahr.


**Presentación de los casos:** presentamos dos casos clínicos como parte de la ilustración del proceso diagnóstico. Una paciente de 38 años con epilepsia y déficit cognitivo a la cual se le documenta un síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo y el caso de una paciente de 28 años sin antecedentes relevantes, paciente a la que, después de descartarle múltiples causas, se le considera un diagnóstico probable de enfermedad de Fahr.

**Discusión y conclusión:** en el enfoque diagnóstico de las calcificaciones de los ganglios basales se deben estudiar inicialmente etiologías secundarias, en caso de descartarlas se debe indagar una etiología primaria.

**Palabras clave:** hipoparatiroidismo, hipocalcemia, enfermedades de los ganglios basales, calcinosis.

## Destacados

- Las calcificaciones de ganglios basales pueden tener un amplio rango de manifestaciones; cuando se acompañan de síntomas neuropsiquiátricos de causa idiopática o genética se denomina enfermedad de Fahr, por el contrario, cuando hay una causa identificable se le llama síndrome de Fahr.
- El enfoque inicial siempre debe buscar alteraciones fosfocálcicas, siendo el hipoparatiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo las causas más frecuentes.
- El estudio de imagen ideal para las calcificaciones de ganglios basales es la tomografía de cráneo.
- Debido a las variadas manifestaciones, el tratamiento debe ser llevado a cabo por un equipo integral, con el objetivo de que haya control de los síntomas, prevención de complicaciones y corrección de la etiología cuando sea posible.

 **Correspondencia:** Silvana Jiménez Salazar, Universidad Pontificia Bolivariana, sede Robledo 72a-167, Cl. 78b #72a-159, Medellín, Colombia. Correo-e: [silvana1212@gmail.com](mailto:silvana1212@gmail.com)

## Clinical Spectrum of FAHR Syndrome: Report of two cases

### Abstract

**Introduction:** Calcifications of the basal ganglia have a wide spectrum of clinical presentation. Neuro-psychiatric manifestations associated with calcifications of primary etiology it is known as Fahr's disease, while if they are secondary to different metabolic disorders, infections, autoimmune diseases or intoxications, it is called Fahr syndrome.

**Objective:** To present the diagnostic approach and different clinical presentations of Fahr's syndrome and disease.

**Presentation of the cases:** We present two clinical cases as part of the illustration of the diagnostic process. A 38-year-old patient with epilepsy and cognitive deficit in whom Fahr's syndrome secondary to hypoparathyroidism is diagnosed and the case of a 28-year-old patient with no relevant history, in whom, after ruling out multiple causes, a diagnosis of Idiopathic Fahr's Disease is considered. Fahr's syndrome is much more frequent than Fahr's disease.

**Discussion and conclusion:** In the diagnostic approach to calcifications of the basal ganglia, secondary etiologies should be initially studied; if they are ruled out, a primary etiology should be investigated.

**Keywords:** Hypoparathyroidism; Hypocalcemia; Basal Ganglia Diseases; Calcinosis.

### Highlights

- Basal ganglia calcifications can have a wide range of manifestations. When they are accompanied by neuropsychiatric symptoms of idiopathic or genetic cause, they are called Fahr's disease, on the contrary, when they have an identifiable cause, Fahr syndrome.
- The initial approach should always look for phosphocalcic alterations, being hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism the most frequent causes.
- The ideal imaging study for basal ganglia calcifications is Cranial CT Scan.
- Due to the various manifestations, treatment must be carried out by a comprehensive team with the aim of controlling symptoms, preventing complications and correcting the etiology when possible.

## Introducción

Las calcificaciones de los ganglios basales poseen un amplio espectro de presentación clínica. Estos pueden estar presentes como cambios fisiológicos del envejecimiento, ser hallazgos incidentales en sujetos totalmente asintomáticos o ser el resultado de alteraciones incapacitantes (1).

Cuando estos hallazgos radiológicos se asocian a manifestaciones neuropsiquiátricas sin causa secundaria, se denominan EF; actualmente, se ha recomendado el uso del término calcinosis bilateral estriado-pálido-dentada (BSPDC) (2) o SF, para la condición que se desarrolla como consecuencia de una enfermedad que producen los depósitos de calcio. La diferencia entre estas dos entidades radica en su etiología. La EF se debe a alteraciones primarias, conocidas anteriormente como idiopáticas, término reevaluado dado que se han descrito múltiples mutaciones génicas relacionadas; por otra parte, en el SF, las calcificaciones cerebrales

pueden ser secundarias a distintas patologías, como alteraciones metabólicas, infecciones, enfermedades autoinmunes, intoxicaciones, entre otras (1).

## Presentación de los casos

### Caso clínico 1

Paciente de 38 años, de sexo femenino, con antecedente de retraso madurativo y epilepsia desde la infancia en tratamiento con lamotrigina que consulta por cuadro de cuatro días de evolución, caracterizado por episodios convulsivos tónico-clónicos, generalizados en varias oportunidades y periodo postictal de aproximadamente una hora.

Al momento de la admisión hospitalaria presentaba signos vitales conservados y se constató macroglosia, bradilalia y bradipsiquia. La paciente no presentaba deficiencia motora ni sensitiva y no presentaba meningismo, el resto del examen físico fue sin particularidades. Se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC)



de cráneo sin contraste donde se evidenciaron calcificaciones amorfas a nivel ganglio basal bilateral subependimarias y subcorticales (figura 1A).

Por su parte, los estudios bioquímicos evidenciaron hipocalcemia severa, niveles bajos de paratohormona (PTH) e hipokalemia leve.

Luego de la evaluación por el servicio de Neurología se ajusta el tratamiento farmacológico

antiepiléptico de la paciente y se solicita electroencefalograma, donde se observa lentificación de la actividad con presencia de un ritmo theta en el trazado, sin actividad epileptiforme. Se dio inicio a terapia farmacológica con carbonato de calcio oral y gluconato de calcio intravenoso, el cual fue ajustado según respuesta diaria de electrolitos (tabla 1).

**Tabla 1.** Paraclínicos del caso

Laboratorios	Días											
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Egreso
SCr (mg/dL)	0,83							0,87				
BUN (mg/dL)	7,9											
PTHi (pg/mL)	1,2										1,2	
TSH (μUI/ml)	0,21											
T4L (ng/dL)	1,16											
Cloro (mEq)	103											
Calcio total (mg/dl)	3,35		4,6	5,53	6,64	5,4	5,74	4,61	5,54	6,07		7,39
Calcio iónico (mEq)		0,36		0,556							0,79	
Sodio (mEq)	146											
Potasio (mEq)	3,04	3,59										
Fósforo (mEq)						6,13	6,9	6,84		5,71	6,15	6,31
Albúmina (g/dL)									4,1			
Hemograma	Hb: 11,1 VCM: 88,4								Hb: 9,8 VCM: 88,7			
Fosfatasa alcalina (mg/dL)				97,7								
Otros	Creatinina en orina: 77,58 (29-226) – Fósforo en orina: 8,15 (40-136 ) Calcio en orina 24 h: 49,56 (100-300) – Calcio orina parcial: 0,84 (100-300 )											

Notas aclaratorias: SCr: creatinina sérica; BUN: nitrógeno ureico; PTHi: paratohormona intacta; TSH: hormona estimulante de la tiroides; T4L: tiroxina libre; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

**Fuente:** elaboración propia con datos extraídos de la historia clínica.

Por tener una PTH baja, el servicio de Endocrinología consideró el diagnóstico de SF secundario a hipoparatiroidismo primario y debido a la presencia de hiperfosfatemia se inicia tratamiento quelante con aluminio hidróxido/magnesio hidróxido/simeticona y se solicita valoración por el servicio de Nefrología para descartar tubulopatía y nefrocalcinosis. Se solicitaron estudios imagenológicos y bioquímicos, descartándose la presencia de depósitos de calcio en parénquima renal, otros trastornos iónicos e hipercalcemia.

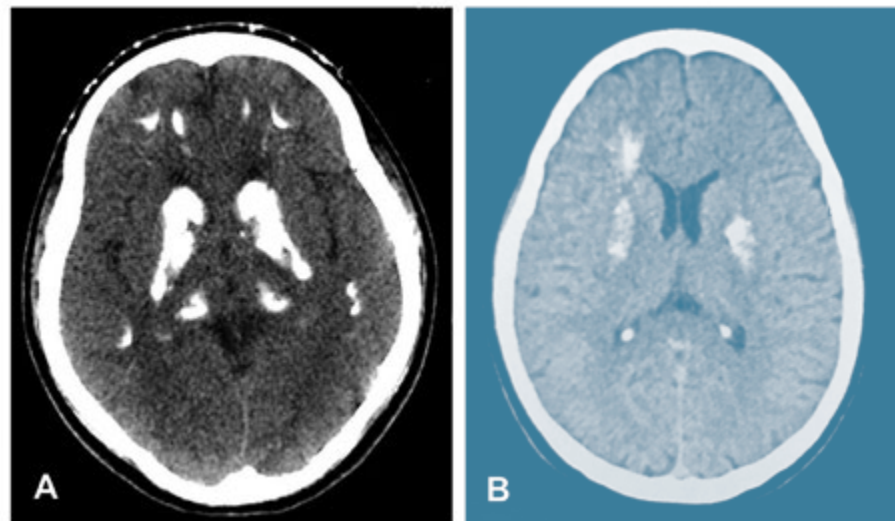
Tras la normalización de los niveles de calcio, se decide dar el alta hospitalaria con suplementos de calcio por vía oral y orden de valoración ambulatoria por servicio de Genética. Hasta el momento la paciente no ha acudido a seguimiento por las especialidades.

### Caso clínico 2

Paciente de 28 años, de sexo femenino, con antecedente de síndrome de ovario poliquístico en tratamiento con anticonceptivos orales que consulta por cuadro clínico de cuatro meses de evolución, caracterizado por parestesias en cuero cabelludo, asociado a un episodio parálisis oculomotora y amaurosis izquierda que cedió de forma espontánea.

Al momento de la consulta sus signos vitales se encontraban dentro de los parámetros normales. No se palpaban lesiones focales en proyección de glándula tiroides y no se evidenciaban alteraciones neurológicas ni psiquiátricas al momento de la valoración.

Se realiza TAC de cráneo sin contraste con evidencia de calcificaciones de los ganglios basales bilaterales y en el lóbulo frontal derecho (figura 1B). El servicio de Neurología indica tratamiento con flunarizina, mientras que el servicio de Endocrinología considera el diagnóstico de BSPDC o SF. A continuación se solicitan estudios del metabolismo fosfocálcico que resultaron normales y se direcciona a valoración por servicio de Genética, quien considera que la paciente no presenta características fenotípicas sugestivas de alteraciones genéticas y apoya la sospecha clínica del servicio hacia BSPDC. Se solicita entonces un exoma clínico que incluye la detección de alteración en genes que intervienen en el metabolismo del calcio bajo la sospecha de una EF. Hasta los momentos la paciente no ha acudido a control con esta especialidad, por lo que no se tiene reporte del estudio genético.



**Figura 1.** Hallazgos tomográficos

Notas aclaratorias: imagen A. TAC de cráneo sin contraste. Se observan calcificaciones amorfas, bilaterales y simétricas que afectan las áreas de los ganglios basales, subependimarias y subcorticales.

Imagen B. Se observa TAC de cráneo sin contraste. Se observan calcificaciones amorfas que comprometen los ganglios basales de manera bilateral, asociadas a una calcificación unilateral que afecta el lóbulo frontal derecho.

**Fuente:** extraído del registro imagenológico de las historias clínicas.

Tabla 2. Paraclínicos del segundo caso 2

Laboratorio	Resultado	Laboratorio	Resultado
Albúmina (g/dl )	3,9	SCr (mg/dL)	0,7
TSH (μUI/ml)	4,8	Calcio en orina 24 h (mg)	76
Calcio total (mg/dl)	8,7	B HCG: NEGATIVA	
Fósforo (mEq)	2,6	AST (U/L)	21
Vitamina D 25 OH (ng/mL)	25	ALT (U/L)	13
PThi (pg/mL)	46	Fosfatasa alcalina (mg/dl)	118
VIH	0,39	VDRL	No reactiva
HBSAg	0,53	Toxoplasma IgG (IU/mL)	0,130

Notas aclaratorias: TSH: hormona estimulante de la tiroides, PThi: parathormona intacta, SCr: creatinina sérica, ALT: alanino aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, VIH: virus de inmunodeficiencia humana, VDRL: laboratorio serológico para sífilis, HBSAg: antígeno de superficie de virus hepatitis B, B HCG: subunidad beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana.

**Fuente:** elaboración propia con datos extraídos de la historia clínica.

## Discusión

La presencia de calcificaciones cerebrales que comprometen los ganglios basales, además de otras estructuras asociadas a síntomas neuropsiquiátricos, recibe el nombre de EF o SF, según si su etiología es primaria o secundaria, respectivamente (1).

La EF se presenta en mayor frecuencia con un patrón autosómico dominante de penetrancia incompleta; sin embargo, se han descrito casos esporádicos donde no se precisa una relación familiar. Dentro de los genes implicados como base en la enfermedad de Fahr se han descrito SLC20A2 (40%), XPR1, PDGFRB y PDGFB cada uno en un 14% de los casos. Cabe resaltar que en el 46% de los casos no se logró identificar una mutación genética (3).

La EF sustenta su etiopatogenia en una barrera hematoencefálica localmente alterada que facilita la precipitación de minerales dentro del tejido cerebral. Dentro de los minerales involucrados,

el calcio va a ser el principal elemento presente y responsable del aspecto radiológico de la enfermedad; también se puede encontrar depósito de hierro, aluminio, magnesio y zinc. Estos hallazgos fisiopatológicos se han documentado en pacientes con mutaciones genéticas causantes de EF y en aquellos que presentan hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo, principales entidades causales del SF, lo que sugiere una vía neuropatológica común (4).

La EF se presenta con una prevalencia de 1/100.000 (5), afectando comúnmente a personas de la quinta y sexta década de la vida. El espectro psiquiátrico se encuentra presente con mayor frecuencia en los pacientes con un compromiso cerebral extenso, debutando principalmente con esquizofrenia, depresión y agresividad. En cuanto al componente neurológico, predominan entidades como el deterioro cognitivo, las convulsiones, la cefalea y los síntomas cerebelosos. (4) En el caso clínico 2 predominaron los síntomas neurológicos sin asociarse a manifestaciones psiquiátricas.

Dentro del espectro de entidades que pueden causar un SF, la anomalía en la relación calcio/fósforo es la etiología más común. Esta alteración metabólica puede ser secundaria a una disminución de los niveles de PTH o a una resistencia a su acción, lo que se conoce como hipoparatiroidismo primario y pseudohipoparatiroidismo, respectivamente (6).

El hipoparatiroidismo primario es una entidad poco común, con una prevalencia estimada de 37 casos por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos (4). Este puede clasificarse en términos generales en dos grupos: secundaria a procedimientos quirúrgicos en el 75% de los casos y las de origen no quirúrgico (el 25% restante), donde se encuentran etiologías genéticas, infiltrativas, inmunológicas, ambientales o idiopáticas (7).

La PTH está regulada por el sensor receptor de calcio que en presencia de hipocalcemia estimula su producción (8). Los pacientes con hipoparatiroidismo se caracterizan por niveles séricos bajos de PTH, asociados a hipocalcemia e hiperfosfatemia, como se ve reflejado en el caso clínico 1. La hiperfosfatemia facilita la calcificación de distintos sitios, como el parénquima renal y los ganglios basales, esta última región comprometida en un 12 a 74% de los casos, según las cohortes evaluadas (6).

Cuando el SF es secundario a una alteración del metabolismo fosfocálcico puede dar lugar a una con una gran variedad de signos y síntomas, a diferencia de la EF donde se ha demostrado una relación estrecha entre las características clínicas y la localización de las calcificaciones o su extensión. Así, neurológicamente puede existir déficit cognitivo progresivo, convulsiones, cefalea, alteraciones en la marcha e inestabilidad postural. Desde el punto de vista psiquiátrico, las alteraciones del estado de ánimo y la esquizofrenia son frecuentes (4).

Otras causas importantes de calcificaciones cerebrales son las infecciones, observadas en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la brucelosis y el grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH), con presentaciones congénitas intrauterinas o perinatales (3). Entre las causas menos frecuentes están las colagenopatías, como el neuropilosis, la

exposición crónica a sustancias tóxicas como el plomo, la necrosis neuronal con exceso de vitamina D, mercurio, radiación ionizante y tratamiento con metotrexato. Por último, causas menos frecuentes son las condiciones neurodegenerativas en las que se incluyen las neuroferritinopatías o varios síndromes como el de Aicardi-Goutières, el cual se caracteriza por anomalías físicas y mentales, convulsiones y calcificación de los ganglios basales (9).

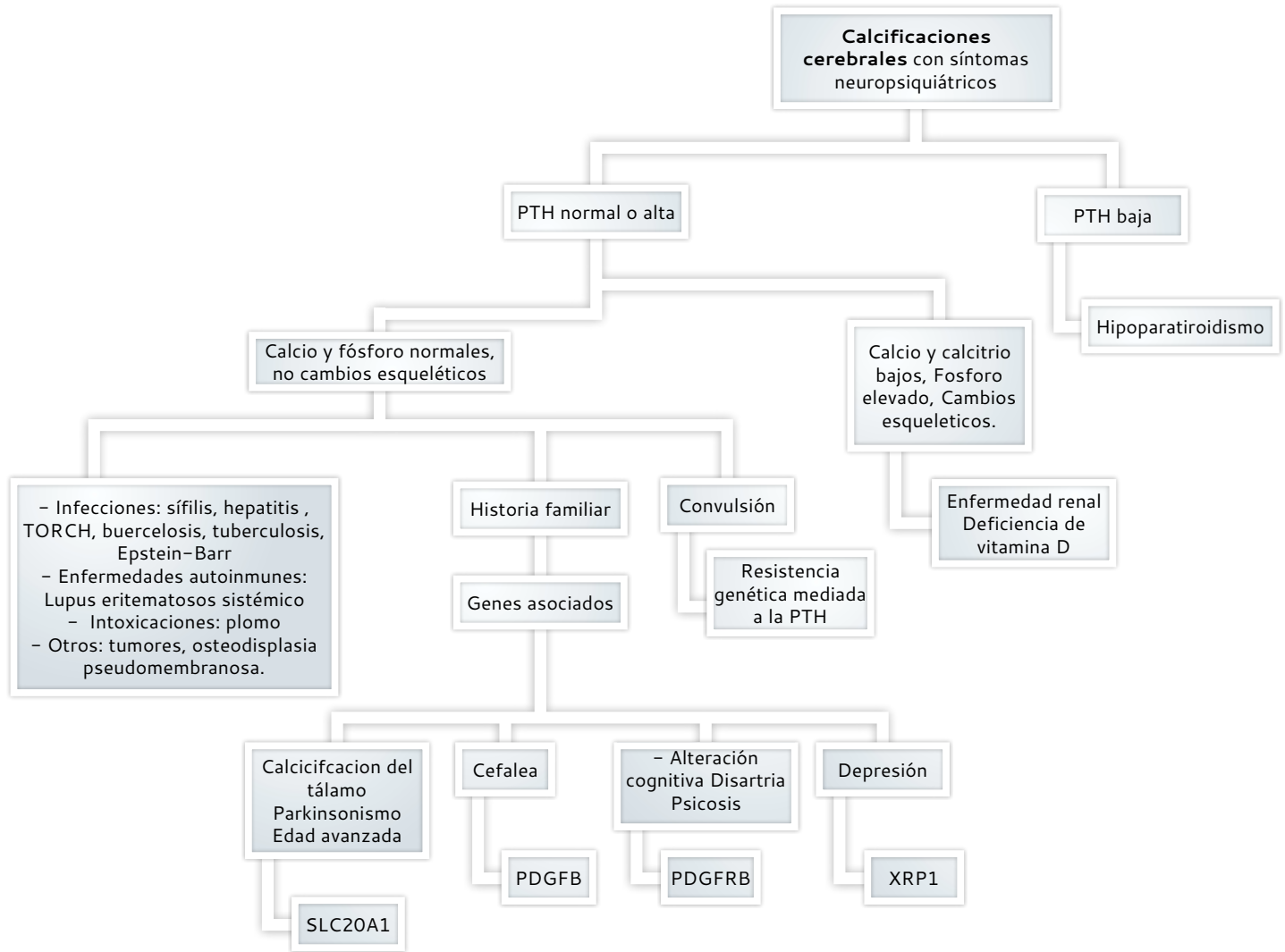
La TAC de cráneo es el estudio inicial de las calcificaciones de los ganglios basales, ya que permite una fácil identificación y descripción de los hallazgos radiológicos. Los depósitos presentan uniformidad, independientemente de la cantidad de mineral acumulado o de la variedad de ellos. Las lesiones son típicamente hiperdensas, bilaterales y simétricas y en ocasiones se puede registrar afección solo unilateral. Las áreas afectadas con mayor frecuencia son los ganglios basales, pero también puede haber compromiso de los núcleos dentados, el tálamo y los lóbulos frontales.

Por su parte, la resonancia magnética (RM) cerebral, aunque proporciona un mejor detalle anatómico, presenta una menor sensibilidad que la TAC y los hallazgos pueden ser variables. Las proyecciones ponderadas en T1 presentan una baja señal por la baja densidad de protones de calcio y otros iones minerales que pueden estar presentes en las lesiones. En otras ocasiones la señal es hiperintensa debido a proteínas y mucopolisacáridos que se unen a los iones; sin embargo, también pueden pasar desapercibidas cuando se encuentran en una etapa evolutiva intermedia (15).

Ante la sospecha de EF o SF, el enfoque del diagnóstico etiológico se realiza con base en la prevalencia de cada entidad (figura 2). Los laboratorios iniciales deben incluir el estudio de alteraciones calcio/fósforo e infecciones (calcio sérico/iónico, fosforo sérico, PTH, magnesio, niveles de 25-hidroxivitamina D, serología para VIH, toxoplasma, brucelosis). Una vez descartadas estas patologías se debe investigar la presencia de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico con afección neurológica e interrogar intoxicaciones. Ante la ausencia de una etiología definida, la sospecha de que el paciente

course con una EF aumenta, por lo que podemos apoyarnos en los criterios de diagnóstico adaptados de Moskowitz *et al.* (10) y Ellie *et al.* (11), descritos en la tabla 3. Es importante aclarar que la ausencia de todos o un criterio no descarta la presencia de EF, en el caso de que se cuente

con la presencia de calcificaciones típicas y se demuestre una alteración genética asociada. A pesar de que en el caso clínico 2 se cumplen los criterios 2 y 4, no hemos podido logrado realizar el estudio genético, por lo cual nuestro diagnóstico es de sospecha.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de las calcificaciones cerebrales con síntomas neuropsiquiátricos  
**Fuente:** adaptado de (16) y (17).

**Tabla 3.** Criterios de diagnóstico de la enfermedad de Fahr

Criterios
1. Disfunción neurológica progresiva de inicio a cualquier edad.
2. Evidencia radiográfica de calcificación bilateral de los ganglios basales y algunas otras regiones del cerebro.
3. Ausencia de anomalías bioquímicas que sugieran endocrinopatías, trastornos mitocondriales u otros trastornos sistémicos.
4. Ausencia de infecciones, toxinas o traumatismos.
5. Antecedentes familiares con herencia autosómica dominante.

**Fuente:** adaptado de (10) y (11).

Aunque el tratamiento depende de su etiología, está claro que se debe integrar un equipo multidisciplinario para el manejo de estos pacientes. En EF la terapia va a estar direccionada al control de síntomas y a la prevención de complicaciones como, por ejemplo, mediante el uso de antiepilépticos en caso de convulsiones. Para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas se debe tener precaución con el uso de antidepresivos y ansiolíticos, debido a que el umbral para eventos adversos es más bajo en estos pacientes (12).

El tratamiento del SF está enfocado en el control de síntomas y complicaciones como también el manejo específico de la etiología de base. En pacientes con hipoparatiroidismo primario, el tratamiento inicial se basa en la suplementación con calcio y calcitriol, como se realizó en el primer caso clínico y en casos de hipercalciuria se puede plantear el uso de diuréticos tiazídicos. Finalmente, en pacientes de difícil control podría iniciarse tratamiento con teriparatida (fragmento amino terminal 1–34) o PTH recombinante humana (13). Otra variable a tener en cuenta es el control de la hiperfosfatemia que puede ocasionar daño renal mediante cambios nutricionales o fármacos quelantes por vía oral (14).

El pronóstico de un paciente con EF o SF es impredecible, dado que no se tiene una correlación

clara entre la edad de aparición, los síntomas y la extensión del compromiso cerebral y su gravedad; sin embargo, casi el 95% de las personas con EF con mutaciones genéticas manifestarán síntomas y su evolución ha sido progresiva, por lo que es importante la consejería prenatal (12).

## Conclusiones

En el enfoque diagnóstico de un paciente con sospecha de un SF o EF se deben estudiar inicialmente las causas secundarias según su mayor frecuencia. Dentro del espectro del SF, los trastornos del metabolismo fosfocálcico son una causa frecuente. Una vez se hayan descartado todas las etiologías secundarias, se debe realizar un estudio genético en busca de una etiología primaria, aunque no en todos los casos se llegase a establecer un diagnóstico etiológico definitivo.

## Declaración de fuentes de financiación

Ninguno de los autores recibió financiación para la elaboración de este artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.



## Referencias

- [1] Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Marsala S. Fahr's syndrome and clinical correlation: a case series and literature review. *Folia Neuropathol.* 2016;54(3):282–94. <https://doi.org/10.5114/fn.2016.62538>
- [2] Bonazza S, La Morgia C, Martinelli P, Capellari S. Strio-pallido-dentate calcinosis: a diagnostic approach in adult patients. *Neurol Sci.* 2011;32(4):537–45. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0514-7>
- [3] Jaworski K, Styczyńska M, Mandecka M, Walecki J, Kosior DA. Fahr syndrome—an important piece of a puzzle in the differential diagnosis of many diseases. *Pol J Radiol.* 2017;82:490. <https://doi.org/10.12659/PJR.902024>
- [4] Peters ME, de Brouwer EJ, Bartstra JW, Willem PT, Koek HL, Rozemuller AJ, et al. Mechanisms of calcification in Fahr disease and exposure of potential therapeutic targets. *Neurol Clin Pract.* 2020;10(5):449–57. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000782>
- [5] Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-156>
- [6] Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, Kulchetscki R, Borsani V, Savi L, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60:532–6. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000221>
- [7] Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metabol Clin.* 2018;47(4):797–808. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.006>
- [8] Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Parathyroid Disord.* 2019;51:109–26. <https://doi.org/10.1159/000491042>
- [9] Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurol Sci.* 2019;40(11):2251–63. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03998-x>
- [10] Moskowitz MA, Winickoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglions: a metabolic and genetic study. *N Engl J Med.* 1971;285(2):72–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM197107082850202>
- [11] Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. *Neurology.* 1989;39(3):381. <https://doi.org/10.1212/WNL.39.3.381>
- [12] Amisha F, Munakomi S. Fahr Syndrome. *StatPearls [Internet].* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560857>
- [13] Ramacciotti CF, Pereyra C, Cohen EN. Tratamiento de hipoparatiroidismo con parathormona recombinante humana [rhPTH(1–84)]. *Medicina (Buenos Aires).* 2020;80(3):289–91.
- [14] Musso C. Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease. *Revista Colombiana de Nefrología.* 2017;4(1):15–6. <https://doi.org/10.22265/acnef.4.1.284>
- [15] Faria AV, Pereira IC, Nanni L. Computerized tomography findings in Fahr's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(3–B):789–92. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2004000500009>
- [16] Sánchez B, Rodríguez I, Sánchez M, Balanza J. Enfermedad de Fahr, un caso de psicosis por calcificación de los ganglios basales. *Psiquiatr Biol.* 2018;25(3):111–5. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2018.07.003>
- [17] Batla A, You X, Schottlaender L, Erro R, Balint B, Bhatia K. Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;37:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.024>

## Historia de la Endocrinología

# Historia de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Amanda Páez Talero  <sup>1</sup>, Henry Tovar <sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Hospital San José, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Páez-Talero A, Tovar H. Historia de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e766. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.766>

**Recibido:** 28/Junio/2022

**Aceptado:** 9/Julio/2022

**Publicado:** 19/Septiembre/2022

### Resumen

**Introducción:** fundada en 1950, la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) cumple 72 años y se posiciona como una de las asociaciones científicas más sólidas y exitosas de Colombia, la cual basa su actuar en el desarrollo de tres pilares estratégicos: liderazgo académico, empoderamiento de comunidades de pacientes y participación en decisiones de políticas públicas que involucren a la especialidad.


**Contenidos:** en este artículo se describe, de forma cronológica, todo el quehacer de la ACE a lo largo de sus 72 años de funcionamiento, destacando sus modificaciones nominales y estatutarias, el desarrollo de sus eventos académicos ininterrumpidos, congresos, cursos nacionales e internacionales, simposios, seminarios y, recientemente, todas las estrategias digitales de difusión en educación médica, la creación de la revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, la conformación de sus capítulos y el apoyo de sus miembros al desarrollo de los diferentes programas académicos de formación en la especialidad.

**Conclusiones:** la ACE ha sido reconocida en la comunidad médica como una de las asociaciones con mejores logros y ha entrado en la modernidad fortaleciéndose en la modalidad virtual, con el objetivo de beneficiar al máximo a la comunidad de profesionales de la salud y especialmente a los pacientes.

**Palabras clave:** Educación médica, endocrinología, historia, personal de salud, sistema único de salud, política pública.

### Destacados

- Los pilares estratégicos institucionales de la ACE son tres tipos de liderazgo: académico, ante la comunidad y de gestión ante los entes gubernamentales.
- A los 72 años de su fundación, la ACE ha mantenido la educación médica continuada en la especialidad de manera permanente, utilizando todas las herramientas disponibles en las diferentes épocas para el logro de este objetivo.
- En los últimos 15 años, la ACE ha sido dirigida con altos estándares corporativos y organizacionales, lo que le ha permitido posicionarse como una de las asociaciones científicas más importantes en Colombia.

 **Correspondencia:** Amanda Páez Talero, Cra. 15 No. 98-42, oficina 303, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, ACE, Bogotá, Colombia. Correo-e: [apaetz@gmail.com](mailto:apaetz@gmail.com)

# History of the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes and Metabolism

## Abstract

**Background:** Founded in 1950, the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (ACE) celebrates its 72nd anniversary and is positioned as one of the most solid and successful scientific associations in Colombia, which bases its actions on the development of three strategic pillars: Academic leadership, empowerment of patient communities and participation in public policy decisions involving the specialty.

**Contents:** This article describes, chronologically, all the work of the ACE throughout its 72 years of operation, highlighting its nominal and statutory modifications, the development of its uninterrupted academic events, congresses, national and international courses, symposia, seminars and, recently, all the digital strategies of dissemination in medical education, the creation of the Colombian Journal of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, the formation of its chapters and the support of its members to the development of the different academic training programs in the specialty.

**Conclusions:** ACE has been recognized in the medical community as one of the associations with the best achievements and has entered into modernity by strengthening itself in the virtual modality, with the objective of benefiting the community of health professionals and especially the patients as much as possible.

**Keywords:** Medical Education, Endocrinology, History, Health Personnel, Unified Health System, Public Policy

## Highlights

- The ACE's institutional strategic pillars are three types of leadership: academic, community and governmental.
- 72 years after its foundation, ACE has maintained continuing medical education in the specialty on a permanent basis, using all the tools available at different times to achieve this goal.
- In the last 15 years, the ACE has been managed with high corporate and organizational standards, which has allowed it to position itself as one of the most important scientific associations in Colombia.

## Introducción

La fundación de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, hoy Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), se remonta al año 1950 y hoy, 72 años después, se posiciona como una de las asociaciones científicas más sólidas y exitosas dentro de la comunidad médica colombiana.

La asociación ha fundamentado su actuar en el desarrollo de sus tres pilares estratégicos institucionales:

1. *Liderazgo académico*, en el que se ha destacado por su gran actividad en pro de la difusión del conocimiento médico.
2. *Liderazgo ante la comunidad*, mediante el empoderamiento de pacientes frente al control y el manejo de sus enfermedades endocrinas.
3. *Liderazgo de gestión ante los entes gubernamentales*, buscando acercamiento para la participación en la elaboración

de las políticas públicas de salud que involucran a la especialidad.

La asociación ha evolucionado a lo largo de toda su trayectoria en pro de estos objetivos con mucho éxito y en la historia más reciente y retadora, durante la pandemia por el COVID-19, la ACE se incorporó rápidamente en la revolución digital y a través de la adopción de nuevas plataformas se logró llegar a muchas regiones del país, de Latinoamérica y Europa; además, incursionó en canales digitales, redes sociales y medios de comunicación, buscando mantener una conexión entre todos los colegas, pero nunca se imaginó que su generación tuviera que afrontar una situación tan adversa como la que vive la humanidad, que de una u otra manera ha impactado las fibras más sensibles con el sufrimiento por la pérdida de los seres queridos: familiares, amigos y compañeros de trabajo.

No es posible dimensionar el alto costo que este virus ha generado; sin embargo, se continúan asumiendo todos los riesgos para sobrellevar los días venideros con la convicción de que se saldrá adelante.

## Historia

La historia de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) comienza con la idea gestora de su creación en la ciudad de Madrid, España, entre 1949 y 1950, cuando los doctores Antonio Ucrós Cuéllar y Rodrigo Duran, discípulos del doctor Gregorio Marañón, se reunieron antes de su regreso a Colombia y decidieron promover la formación de una sociedad científica que aglutinara a los endocrinólogos que ejercían la especialidad en el país.

La primera reunión se realizó en el consultorio del doctor Ucrós, el día 18 de julio de 1950 a las 7:00 p. m., en compañía de los doctores Tomás Quintero Gómez, Guillermo Fischer Cárdenas, Alfredo Laverde, Hernán Mendoza, Paul Engel y Rodrigo Duran Cordobés.

En el documento original se denomina como "Sociedad Colombiana de Endocrinología" y en su articulado definió como objetivo principal: "propender por el desarrollo científico de la especialidad, estimulando y apoyando la investigación y la publicación de artículos de la especialidad". Posteriormente, el 26 de septiembre de 1994 y por exigencia del Ministerio de Salud cambió su nombre a "Asociación Colombiana de Endocrinología", posteriormente el 21 de julio del 2012 se modificó su nominación a "Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, ACE" y se aprobó la actualización de los estatutos vigentes en la actualidad.

Inicialmente, la sociedad estaba compuesta por miembros honorarios y miembros correspondientes, pero actualmente la componen miembros honorarios, miembros de número y miembros adherentes. La primera junta directiva de la ACE estuvo constituida por el doctor Tomás Quintero Gómez, como presidente, su vicepresidente fue el doctor Guillermo Fisher y su secretario el doctor Antonio Ucrós Cuéllar.

Rápidamente se iniciaron las actividades académicas sobre ponencias en torno a glándula suprarrenal, tiroides, anomalías genéticas con compromiso hormonal y, en 1952, la Asociación comienza su participación como "alto tribunal en

la orientación de campañas que afectan al país", particularmente en lo referente al bocio endémico, lo cual la lleva al logro y la reglamentación de la Ley 44 de 1955 que establece la modificación de la sal en Colombia.

En el año de 1953 se efectuó el primer Curso de Endocrinología, dictado por profesores extranjeros; los ponentes fueron el doctor Henry Turner, quien describió la enfermedad algunos años antes y que lleva su nombre; el doctor Lawson Wilkins de la Universidad de John Hopkins, quien fue el primer endocrinólogo pediatra en la historia de la Endocrinología y quien describió el tratamiento de la hiperplasia adrenal congénita y el doctor Ernesto Salgado, discípulo amado del doctor Selye, quien divulgó entre nosotros las primeras teorías del síndrome general de adaptación. Este evento fue organizado por el doctor Antonio Ucrós y la importancia de los ponentes, la novedad de los temas y el interés de los médicos de la especialidad, hicieron que este curso marcara un hito en la Endocrinología colombiana.

En diciembre de 1955 aparece el primer número de la Revista de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, bajo la dirección editorial de los doctores Antonio Ucrós Cuéllar y Julio Gómez Afanador. La revista tuvo buena acogida en el ámbito nacional e internacional y tres de sus artículos fueron seleccionados para ser reproducidos en el "Year Book of Endocrinology" en 1957. A pesar del interés de las posteriores juntas directivas, su aparición fue irregular en los años siguientes y en 1981 se editó su último número, cuando fue necesario suspenderla por problemas de índole económico en la Asociación. En el año 2014 y bajo la presidencia de la doctora Luz Angela Casas y la dirección editorial del doctor Enrique Ardila, se reinició la edición de la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, con una frecuencia trimestral y que ha venido consolidándose progresivamente en estos últimos nueve años. Actualmente, desde el 2021, la revista ha venido sufriendo una transformación con el ánimo de aumentar su audiencia internacional y de lograr su inclusión en los sistemas de indexación y resumen principales para la región y el mundo.

Desde la creación de la Sociedad Colombiana de Endocrinología (hoy ACE) se han reunido, de manera ininterrumpida hasta nuestros días, y por ella han desfilado los más prestigiosos endocrinólogos del país y han sido muchos los que han regido sus destinos. A continuación enumeramos a los miembros que han tenido el honor de presidir nuestra asociación en los 71 años de su existencia: Tomás Quintero Gómez, Hernán Mendoza Hoyos, Antonio Ucrós Cuéllar, Jaime Cortázar, Alfonso Gutiérrez, Luis Callejas, Julio Gómez Afanador, Efraín Otero, Cesar Mendoza, Mario Sánchez Medina, Iván Molina, Jaime Ahumada, Carlos Tafur, Bernardo Reyes Leal, Alfredo Jácome Roca, Eduardo Gaitán, Rafael Gómez Cuevas, Pablo Aschner, William Katta, Guillermo Latorre, Iván Darío Escobar, Antonio José Niño, Carlos Cure Cure, Erick Hernández Triana, Héctor Mario Rengifo, Fernando Lizcano, Yadira Villalba, Luz Angela Casas, Pedro Nel Rueda, Amanda Páez Talero y el actual presidente Henry Tovar Cortes.

Desde 1964, se han llevado a cabo las reuniones académicas anuales de la Asociación Colombiana de Endocrinología y en algunos años se integraron con la Sociedad Bolivariana de Endocrinología, realizándose como Congresos Bolivarianos y se realizaron en Guayaquil (1967), Bogotá (1975) y en Barranquilla (1993). En 1982, con motivo del VII Congreso Colombiano de Medicina Interna en Medellín, la junta directiva adoptó la modalidad de reunirse cada dos años en diferentes ciudades del país y en el año intermedio, para no competir con el Congreso Colombiano de Medicina Interna bianual, se propuso aprovechar la celebración bienal de este congreso de medicina interna para realizar una reunión formal de la ACE.

A partir de 1991 comienza el "I Congreso Colombiano de Endocrinología", celebrado en la ciudad de Barranquilla, bajo la presidencia del doctor Carlos Cure, congreso que se realiza cada 2 años hasta la fecha. En el año 2006, ante el crecimiento de la ACE y el requerimiento de sus miembros para retomar las reuniones académicas anuales, bajo la presidencia del doctor Eric Hernández se inician los Cursos Internacionales de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, dirigidos especialmente a los miembros de la ACE y especialistas afines, y para estos cursos

se trae al país a los mejores exponentes de la Endocrinología mundial. Este curso internacional se realiza cada dos años, en el año intermedio del congreso nacional y ha resultado muy exitoso dentro de la comunidad médica. En el último de estos eventos, realizado en forma presencial en la ciudad de Cartagena en 2018, se contó con la presencia de 2400 participantes, cifra récord de asistencia a un evento presencial de la ACE.

A comienzos de este siglo hay un aumento progresivo de endocrinólogos en el país, provenientes de seis programas de formación académica en la especialidad: el más antiguo en la Universidad Militar Nueva Granada que data de 1981; seguido por la Universidad Nacional de Colombia en 1984; la Universidad del Rosario, hoy Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), en 1986; la Universidad Javeriana en 1993 y la Universidad de Antioquia en 1999, con su programa en Endocrinología Clínica y Metabolismo y, en 2003, en Endocrinología Pediátrica. Más recientemente, la Universidad Icesi en Cali, Valle del Cauca, en el 2021; todos estos programas fueron creados por miembros de número destacados de la asociación.

Ante este creciente número de miembros, la ACE toma la determinación de independizarse de la Asociación Colombiana de Medicina Interna, en cuya sede había llevado todo su funcionar administrativo y se compra una oficina propia para su funcionamiento, a partir de este hecho y bajo la visión empresarial del doctor Eric Hernández, la ACE arranca su conformación administrativa, no solo como un ente de carácter científico, sino con una visión empresarial y organizacional que ha traído un éxito incomparable en lo académico, lo gremial, como consultora para las instancias gubernamentales y recientemente muy participativa en el relacionamiento con la comunidad.

En la actualidad, la ACE cuenta con un equipo humano de invaluable calidad, constituido por su gerente Francisco Espinosa, su área de comunicaciones en cabeza de Natalia Arcila y Natalia López, y las auxiliares administrativas Diana Quevedo, Omaira Armero y Jenny Baquero. Gracias a este equipo humano y a su junta directiva actual, la ACE logró migrar vertiginosamente a la virtualidad, subsistir y posicionarse como



una de las asociaciones científicas más activas y productivas en los pasados dos años, en los que la comunidad médica se vio tan afectada por la pandemia de COVID-19.

Durante la existencia de la ACE y en la medida en que crecía el número de endocrinólogos en las diferentes regiones del país, se inició la creación de los capítulos de la ACE, que buscan la integración y la participación de los grupos de endocrinólogos residentes en otras ciudades capitales del país.

El primer capítulo que se conformó fue el "Capítulo Caribe", con sede en Barranquilla y que agrupaba a los endocrinólogos de las diferentes capitales de la región de la costa Caribe, fue creado en el año 1992 y su primer presidente fue el doctor Alberto Jamís, posteriormente en el mismo año se creó el "Capítulo Central" con sede en Bogotá, el cual agrupaba a todos los endocrinólogos de la región central de Colombia y su primer presidente fue el doctor Iván Darío Escobar. En 1993 se crea el "Capítulo Noroccidental" con sede en Medellín, presidido por el doctor Alberto Abad y, seguidamente, el "Capítulo Suroccidental", el cual agrupó a los especialistas del Valle del Cauca, Cauca y Nariño, este fue presidido por la doctora Matilde Mizrachi de Bernal.

Posteriormente, en el año de 1998 se crea el "Capítulo Nororiental", con sede alternante entre Cúcuta y Bucaramanga, y su primer presidente fue el doctor Harold García. El 29 de abril del 2005 se crea el "Capítulo del Eje Cafetero", conformado por los departamentos de Caldas, Quindío, Risaralda, Huila y Tolima, y su primer presidente fue la doctora Martha Marín. Finalmente, en el año 2011 y ante la dificultad geográfica para las reuniones capitulares, el Capítulo Caribe se fracciona en dos y se constituye el "Capítulo Bolívar Grande", con los departamentos de Bolívar, Sucre y Córdoba, quedando en el "Capítulo Caribe" el Atlántico, Magdalena y Cesar. El primer presidente del Capítulo Bolívar Grande fue la doctora María Grazia Girone. A la fecha, los siete capítulos de la ACE se mantienen activos y sus presidentes, de acuerdo con los estatutos vigentes, componen la junta directiva en calidad de vocales.

Como parte del proyecto de internacionalización de la ACE y sus acercamientos con las sociedades y asociaciones de endocrinólogos de otros países,

el 15 de mayo del 2014 nuestra asociación fue aceptada como capítulo de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y desde entonces participa en las reuniones anuales que realiza esta asociación en su congreso anual, con todos sus miembros capitulares y recibe el apoyo académico permanente de los endocrinólogos norteamericanos, en todos los eventos nacionales e internacionales.

## Conclusiones

A lo largo de sus 72 años, la ACE ha sido reconocida en la comunidad médica como una de las asociaciones científicas con mejores logros y desempeños en el país, ha recibido numerosas distinciones y reconocimientos en su trayectoria, es miembro activo y participativo de la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC) y su presidente actual es miembro de la junta directiva de dicha asociación. La ACE también colabora mediante alianzas estratégicas con otras asociaciones científicas afines a los temas de la especialidad.

Por más de 15 años la ACE ha afianzado su trabajo en el área de la educación médica presencial y lleva más de 2 años fortaleciéndose en la modalidad virtual. Además, continúan trabajando con ahínco para fortalecer las nuevas estrategias de divulgación de la educación médica, con el objetivo de generar mayores beneficios para toda la comunidad: médicos y profesionales de la salud, academia, industria farmacéutica y, especialmente, para sus pacientes.

## Referencias

- [1] Ucrós A, Hernández E, Acosta S. Historia de la Endocrinología en Colombia. Bogotá; 1999.
- [2] Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Libro de actas de asambleas ordinarias y extraordinarias [registros internos de la asociación]. Bogotá; sin fecha.
- [3] Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Archivo fotográfico de la ACE [registros internos de la asociación]. Bogotá; sin fecha.







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



**ES UNA FUENTE**  
importante de proteína de alta calidad **beneficiando la formación de masa muscular.**



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



**REGULA LOS NIVELES**  
de colesterol en la sangre por su **aporte equilibrado de grasas insaturadas (saludables).**



**MEJORA LA NUTRICIÓN**  
de lactantes, niños y adultos mayores, por su **textura, tolerancia y aporte nutricional.**



## INCLUIR POLLO

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

- La grasa que contiene es **antiinflamatoria y protege el corazón.**
- Contiene fósforo que **contribuye a la salud ósea.**
- Se puede incluir en **gran variedad de preparaciones**
- Es uno de los alimentos con mayor aporte de selenio, **previniendo el daño celular.**
- Es una fuente de triptófano, **que mejora los estados de ánimo y la sensación de saciedad.**
- Se puede incluir en la alimentación **en todas las etapas de la vida.**



**ESCANEE EL CÓDIGO QR**  
y encuentre datos de interés científico.












Conoce más en [acomerpollo.com](http://acomerpollo.com)



## Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

# Manejo de hiperglucemia asociada al uso de pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia: recomendaciones de un panel de expertos

Alejandro Pinzón-Tovar <sup>1</sup>, Alin Abreu Lomba <sup>2</sup>, Henry Mauricio Arenas <sup>3</sup>,  
Claudia Milena Gómez Giraldo <sup>4</sup>, Doly Pantoja Guerrero <sup>5</sup>, Alex Valenzuela <sup>6</sup>,  
Andrés Felipe García <sup>7</sup>, Nathalia Buitrago-Gómez <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Neiva, grupo de investigación MI-Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

<sup>2</sup>Clínica Imbanaco, Grupo QuirónSalud, Cali, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

<sup>4</sup>Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>5</sup>Hospital Universitario Departamental de Nariño, Pasto, Colombia

<sup>6</sup>Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

<sup>7</sup>Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Pinzón-Tovar A, Abreu-Lomba A, Arenas HM, Gómez-Giraldo CM, Pantoja-Guerrero D, Valenzuela A, et al. Manejo de hiperglucemia asociada al uso de pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia: recomendaciones de un panel de expertos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e738.  
<https://doi.org/10.53853/encr.9.3.738>

Recibido: 04/Abril/2022

Aceptado: 21/Julio/2022

Publicado: 18/Agosto/2022

## Resumen

**Contexto:** la pasireotida ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia; sin embargo, es frecuente que los pacientes tratados con pasireotida presenten hiperglucemia.


**Objetivo:** proporcionar lineamientos y recomendaciones en Colombia para el control y el manejo de hiperglucemia secundaria a pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia.

**Metodología:** se utilizó la metodología de panel de expertos. Previo al panel se hizo una revisión de la evidencia disponible para las preguntas de interés formuladas por especialistas en Endocrinología, la cual fue actualizada posterior a la reunión. Participaron especialistas de diferentes zonas del país, quienes discutieron las preguntas y formularon recomendaciones para el control y el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a pasireotida en enfermedad de Cushing y acromegalia.

**Resultados:** se formularon 16 recomendaciones para el control y manejo de la hiperglucemia secundaria al uso de pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing y 7 para pacientes

## Destacados

- La pasireotida es un análogo de la somatostatina, la cual ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia.
- Es frecuente que pacientes con acromegalia o enfermedad de Cushing tratados con pasireotida presenten alteraciones en el metabolismo de la glucosa como consecuencia de la terapia.
- Debido a la hiperglucemia tras el uso de pasireotida, es recomendable que antes de iniciar este fármaco se valore el estado de glucemia.

 **Correspondencia:** Alejandro Pinzón Tovar, Endho Colombia, calle 18 #6-30, Neiva, Colombia.

Correo-e: [alepyto@yahoo.com](mailto:alepyto@yahoo.com)

con acromegalia. Las recomendaciones fueron formuladas y validadas por un panel de expertos, a partir de evidencia y de su experiencia clínica.

**Conclusiones:** es frecuente que pacientes con acromegalia o enfermedad de Cushing tratados con pasireotida presenten alteraciones en el metabolismo de la glucosa como consecuencia de la terapia. Existe poca evidencia de alto nivel para la formulación de recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia secundaria al uso de pasireotida en ambas patologías, aquí las recomendaciones generadas fueron con base en opinión de expertos y son las primeras publicadas para Colombia.

**Palabras clave:** enfermedad de cushing, acromegalia, hiperglucemia, pasireotida.

## Management of hyperglycemia associated with pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. Recommendations from a panel of experts

### Abstract

**Background:** Pasireotide has demonstrated efficacy in the treatment of Cushing's disease and acromegaly; however, it is common for patients treated with pasireotide to have hyperglycaemia.

**Purpose:** To provide for Colombia a management guide for hyperglycemia secondary to pasireotide administration in patients with acromegaly or Cushing's disease.

**Methods:** The Experts panel performed a thorough review of the available evidence to answer clinical questions made by experienced endocrinologists around the country. During the panel, the experts used the updated evidence to formulate recommendations.

**Results:** The panel made sixteen recommendations for treating hyperglycemia in patients with Cushing's disease and seven for acromegaly receiving pasireotide. Guidance is both evidence and experience-based.

**Conclusions:** Although pasireotide is an effective therapy for inoperable pituitary tumors, its secondary hyperglycemia and diabetes are complications to be considered. There is little evidence to support specific recommendations to treat primary or secondary hyperglycemia in these patients, here the recommendations were based on expert opinion and are the first published for Colombia.

**Keywords:** Pituitary ACTH Hypersecretion, Acromegaly, Hyperglycemia, Pasireotide.

### Highlights

- Pasireotide is a somatostatin analogue with efficacy in the Cushing's disease and acromegaly.
- It is common for patients with acromegaly or Cushing's disease treated with pasireotide to have alterations in glucose metabolism.
- Due to hyperglycemia after the use of pasireotide, it is recommended that the glycemic status be assessed.

## Introducción

La pasireotida es un análogo de la somatostatina, la cual ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing y en pacientes con acromegalia que no pueden recibir tratamiento quirúrgico o que presentan recaída o persistencia de su enfermedad (1-4). En la Serie Colombiana de Acromegalia (Rapaco) (5), el 95,7% de los pacientes fueron

tratados con análogos de somatostatina; durante el seguimiento a pacientes con acromegalia en Colombia, la pasireotida genera un descenso significativo en los niveles de hormona de crecimiento (GH) y somatomedina C (IGF-1) (6). Pese a su efectividad, uno de los efectos secundarios más frecuentes es la hiperglucemia, debido a la afinidad que tiene el medicamento a cuatro de los cinco subtipos de receptores de somatostatina que están presentes también en

las células beta, disminuyendo la producción de insulina y afectando las células alfa productoras de glucagón en el páncreas (7-9).

Se ha observado también que en voluntarios sanos disminuye la producción de hormonas incretinas como el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) (7), sin embargo, se ha demostrado que existe reversibilidad de la hiperglucemia inducida por el fármaco tras la suspensión de manejo con pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia (10).

El uso de esta terapia en el país genera inquietudes a los especialistas en cuanto al manejo de la hiperglucemia, debido a que los pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia pueden presentar trastorno en el metabolismo de carbohidratos. Diferentes grupos en otros países han revisado este tema (11, 12), pero no todas las recomendaciones propuestas son aplicables a nuestra población, pues en su mayoría se basan en la opinión de expertos y pueden existir diferencias en la atención por las particularidades del sistema de salud colombiano.

El objetivo del presente trabajo es generar lineamientos y recomendaciones a partir de la evidencia y de la experiencia clínica que sirvan de guía en nuestro país para la atención de pacientes que usen pasireotida.

## Materiales y métodos

Especialistas en Endocrinología hicieron una revisión de la literatura existente sobre enfermedad de Cushing y acromegalia, incluyendo el diagnóstico, el tratamiento y las complicaciones en pacientes con estas patologías. Además de la revisión del tema, se buscó responder a cuatro

preguntas formuladas respecto al control y el manejo de la hiperglucemia secundaria al tratamiento con pasireotida, las preguntas fueron:

- 1) ¿Cómo debe hacerse el monitoreo glucémico en el paciente con enfermedad de Cushing que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida?
- 2) ¿Cómo debe tratarse al paciente con enfermedad de Cushing que presenta hiperglucemia, prediabetes o diabetes mellitus (DM) y que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida?
- 3) ¿Cómo debe hacerse el monitoreo glucémico en el paciente con acromegalia que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida?
- 4) ¿Cómo debe tratarse el paciente con acromegalia que presenta hiperglucemia o DM y que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida?

La evidencia hallada fue presentada a un panel de expertos en el cual participaron endocrinólogos de diferentes zonas del país, quienes luego de una discusión plantearon recomendaciones para el control y el manejo de la hiperglucemia inducida por el tratamiento con pasireotida en pacientes con alguna de las dos enfermedades citadas. Para la formulación de las recomendaciones se tuvo en cuenta tanto la evidencia existente como la experiencia clínica de los participantes en el panel.

La evidencia fue actualizada mediante una búsqueda sistemática de literatura en las bases de Pubmed, Embase y Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials – Central. Las estrategias de búsqueda utilizadas para Embase se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1.** Estrategias de búsqueda usadas en Embase

Pregunta	Estrategia de búsqueda	Resultados
¿Cómo debe hacerse el monitoreo glucémico en el paciente con enfermedad de Cushing que va a recibir o recibe tratamiento de pasireotida?	cushing disease'/exp 'cushing disease':ab,ti or 'cushing`s disease':ab,ti or 'cushings disease':ab,ti or 'adrenocortical hyperplasia, acth induced':ab,ti or 'corticotropin induced adrenocortical hyperplasia':ab,ti or 'cushing syndrome, acth induced':ab,ti or 'itsenko cushing disease':ab,ti or 'pituitary acth hypersecretion':ab,ti and ('diabetes':ab,ti or 'diabetes complications':ab,ti or 'diabetes mellitus':ab,ti or 'diabetic':ab,ti or 'hyperglycemia'/de or 'glucose blood level, elevated':ab,ti or 'glycemia, hyper':ab,ti or 'hyperglucemia':ab,ti or 'hyperglycaemia':ab,ti or 'hyperglycemia':ab,ti or 'hyperglycemic syndrome':ab,ti or 'disorders of carbohydrate metabolism'/de or 'disorders of carbohydrate metabolism':ab,ti or 'glucose metabolism disorders':ab,ti) and ('hemoglobin a 1c'/de or 'hb a1c':ab,ti or 'glycated haemoglobin a1c':ab,ti or 'glycated hemoglobin a1c':ab,ti or 'glycosylated haemoglobin a1c':ab,ti or 'glycosylated hemoglobin a1c':ab,ti or 'haemoglobin a1c':ab,ti or 'haemoglobin a (1c)':ab,ti or 'haemoglobin a 1c':ab,ti or 'haemoglobin aic':ab,ti or 'hb a (1c)':ab,ti or 'hba 1c':ab,ti or 'hba1c':ab,ti or 'hemoglobin a1c':ab,ti or 'hemoglobin a (1c)':ab,ti or 'hemoglobin a 1c':ab,ti or 'hemoglobin aic':ab,ti or 'glucose monitoring <ab,ti)	27
¿Cómo debe tratarse el paciente con enfermedad de Cushing que presenta hiperglucemia, prediabetes o diabetes y que va a recibir o recibe tratamiento de pasireotida?	cushing disease'/exp or 'cushing disease':ti or 'cushing`s disease':ti or 'cushings disease':ti or 'adrenocortical hyperplasia, acth induced':ti or 'corticotropin induced adrenocortical hyperplasia':ti or 'cushing syndrome, acth induced':ti or 'itsenko cushing disease':ti or 'pituitary acth hypersecretion':ti and ('diabetes':ab,ti or 'diabetes complications':ab,ti or 'diabetes mellitus':ab,ti or 'diabetic':ab,ti or 'hyperglucemia':ab,ti or 'disorders of carbohydrate metabolism':ab,ti or 'glucose metabolism disorders':ab,ti) and ('antidiabetic agent'/exp or 'oral antidiabetic agent'/exp)	75
¿Cómo debe hacerse el monitoreo glucémico en el paciente con acromegalia que va a recibir o recibe tratamiento de pasireotida?	'acromegalia':ab,ti OR 'acromegalism':ab,ti OR 'acromegaly':ab,ti OR 'akromegalia':ab,ti OR 'megalakria':ab,ti AND ('diabetes':ab,ti OR 'diabetes complications':ab,ti OR 'diabetes mellitus':ab,ti OR 'diabetic':ab,ti OR 'glucose blood level, elevated':ab,ti OR 'glycemia, hyper':ab,ti OR 'hyperglucemia':ab,ti OR 'hyperglycaemia':ab,ti OR 'hyperglycemia':ab,ti OR 'hyperglycemic syndrome':ab,ti OR 'disorders of carbohydrate metabolism':ab,ti OR 'glucose metabolism disorders':ab,ti) AND ('hemoglobin a 1c'/exp OR 'hemoglobin a 1c' OR 'hb a1c':ab,ti OR 'glycated haemoglobin a1c':ab,ti OR 'glycated hemoglobin a1c':ab,ti OR 'glycosylated haemoglobin a1c':ab,ti OR 'glycosylated hemoglobin a1c':ab,ti OR 'haemoglobin a1c':ab,ti OR 'haemoglobin a (1c)':ab,ti OR 'haemoglobin a 1c':ab,ti OR 'haemoglobin aic':ab,ti OR 'hb a (1c)':ab,ti OR 'hba 1c':ab,ti OR 'hba1c':ab,ti OR 'hemoglobin a1c':ab,ti OR 'hemoglobin a (1c)':ab,ti OR 'hemoglobin a 1c':ab,ti OR 'hemoglobin aic':ab,ti OR 'glucose monitoring':ab,ti)	64



¿Cómo debe tratarse el paciente con acromegalia que presenta hiperglucemia o diabetes y que va a recibir o recibe tratamiento de pasireotida?	acromegalia':ti or 'acromegalism':ti or 'acromegaly':ti or 'akromegalia':ti or 'megalakria':ti and ('diabetes':ab,ti or 'diabetes complications':ab,ti or 'diabetes mellitus':ab,ti or 'diabetic':ab,ti or 'hiperglucemia':ab,ti or 'disorders of carbohydrate metabolism':ab,ti or 'glucose metabolism disorders':ab,ti) and ('antidiabetic agent'/exp or 'oral antidiabetic agent'/exp)	144
---	---	-----

Fuente: elaboración propia.

## Resultados

A partir de la revisión de la literatura y de la discusión de los especialistas se generaron 16 recomendaciones para el control y el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con enfermedad de Cushing y siete recomendaciones para pacientes con acromegalia. Además, se generó una recomendación en común para ambas patologías.

### Enfermedad de Cushing e hiperglucemia

El síndrome de Cushing es producido por la exposición crónica a niveles elevados de cortisol. Una de las causas más frecuentes de la elevación del cortisol es la presencia de un tumor o un adenoma hipofisario, productor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), condición que se conoce como enfermedad de Cushing y que, de acuerdo con estudios realizados en países europeos, tiene una incidencia estimada de 1,2 a 1,7 por millón de habitantes por año (13) y una prevalencia de 39,1 por millón de habitantes (en un periodo de 17 años) (14).

El tratamiento estándar en la enfermedad de Cushing es la extirpación quirúrgica del tumor hipofisario, no obstante, en algunos pacientes no es posible realizar la cirugía bien sea por la localización del tumor, por el tamaño del mismo o por comorbilidades, razón por la cual se utilizan otros tratamientos como la radioterapia o la terapia con medicamentos, donde es frecuente el uso de análogos de la somatostatina (15, 16).

Entre los diferentes trastornos metabólicos que pueden presentar los pacientes con enfermedad de Cushing están las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, que se derivan del hipercortisolismo propio de esta enfermedad (17, 18) y las alteraciones secundarias al uso de análogos de somatostatina para el tratamiento del Cushing, siendo la pasireotida el análogo que más produce hiperglucemia (1). En el primer caso, diferentes autores han estimado prevalencias de DM o intolerancia a la glucosa en pacientes con Cushing, entre el 20 y el 60% (1, 19–21), por lo que un alto número de los pacientes que van a ser tratados con pasireotida ya tienen un trastorno de los carbohidratos relacionado a su patología. En el segundo caso, Colao *et al.* encontraron que el 73% (118 de 162) de los pacientes tratados con pasireotida presentaron un evento adverso relacionado con hiperglucemia, 6% abandonaron el tratamiento por esta razón, y 13 y 10% presentaron eventos adversos grado 3 (severo) y grado 4 (con riesgo para la vida), respectivamente, relacionados con hiperglucemia o DM (1). Petersenn encontró un incremento en los niveles de HbA1c desde 5,8%, tanto en el grupo de 600 como de 900 mcg, hasta glicada de 7,2 y 7,4%, respectivamente, al sexto mes de inicio de la medicación (22).

La hiperglucemia causada por el hipercortisolismo se produce por diferentes mecanismos moleculares, que a su vez disminuyen la secreción de insulina de las células beta pancreáticas; además, la sensibilidad periférica

a la acción de la insulina se afecta en diferentes órganos que intervienen en este proceso por diferentes mecanismos (11, 23, 24):

- Anivel delaexpresióndelostransportadores de glucosa GLUT4, los glucocorticoides bloquean el transporte, haciendo que haya hiperglucemia extracelular, disminuyendo la síntesis de glucógeno y aumentando la gluconeogénesis.
- En el músculo esquelético, el aumento de cortisol puede bloquear la señal del sustrato de receptor de insulina tipo 1 (IRS-1), evitando que se desencadene la cascada Akt y bloqueando la degradación de proteínas, lo que disminuye la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y aumenta la proteólisis.
- En el tejido adiposo interviene en el bloqueo del ingreso de aminoácidos, lo que puede generar una disminución en la captación de la glucosa y un aumento en la lipólisis para producir la energía necesaria para la función celular y la producción de ATP.
- En la célula beta pancreática, los glucocorticoides bloquean el transportador GLUT2.

## Discusión

En cuanto a la hiperglucemia por el uso de pasireotida, estudios en voluntarios sanos sugieren que hay una disminución en la producción de insulina y glucagón, sin observarse alteraciones en la sensibilidad a la insulina; adicional a ello, también se ha encontrado una disminución significativa en la producción de hormonas tipo incretina (7, 10, 25). En pacientes con Cushing tratados con pasireotida se evidencia aumento de la glucemia durante la primera semana de su administración produciendo una elevación aproximada del 1,5% de la HbA1c a los seis meses de tratamiento (1).

Respecto al diagnóstico y el control de alteraciones metabólicas de la glucemia en estos pacientes, la evidencia, basada principalmente en opinión de expertos, propone diferentes alternativas, algunos grupos recomiendan medir la glucemia en ayunas (12) mientras que

para otros es de mayor utilidad la prueba de tolerancia oral a la glucosa junto con la medición de hemoglobina glicada (11), bajo el concepto de que el hipercortisolismo no produce alteración de la glicemia en ayunas y usualmente la disglucemia es posprandial (11).

El monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con enfermedad de Cushing es un punto crucial para el control de la hiperglucemia. Guías de manejo en otros países recomiendan el automonitoreo, lo cual permite un seguimiento más detallado y real del metabolismo de la glucosa (11, 12), sin embargo, en nuestro país puede presentarse una barrera para la implementación de esta medida puesto que el Plan Obligatorio de Salud (POS) solo cubre el kit de glucometría a los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 que se encuentren en manejo con insulina (26).

Respecto al tratamiento de la hiperglucemia, no se cuenta con evidencia clínica en esta población, por lo que el manejo de la hiperglucemia asociada al uso de pasireotida se basa en los hallazgos de estudios en voluntarios sanos (7, 25, 27). Breitschaft *et al.* evaluaron diferentes terapias (metformina, nateglinida, vildagliptina y liraglutida) en individuos sanos que recibieron pasireotida, encontrando que luego de siete días, la glucosa plasmática posprueba de tolerancia oral aumentó en un 69% en los individuos que solo recibieron el análogo de somatostatina, mientras que este efecto se redujo desde el 13% con metformina hasta un 72% con liraglutida en los que recibieron tratamiento adicional para la hiperglucemia. Asimismo se observó que la disminución de insulina sérica fue mitigada hasta en un 71% en los sujetos que recibieron medicamentos para la hiperglucemia, específicamente con liraglutida. Con vildagliptina, la reducción del aumento de glucosa en sangre fue del 45% y se aminoró la disminución de la insulina sérica en un 34% (27); no obstante, por su mecanismo de acción, es probable que en pacientes con enfermedad de Cushing la metformina obtenga mejores resultados que los vistos en voluntarios sanos.

Henry *et al.* hallaron en su estudio, con 45 voluntarios sin enfermedad, que la administración de pasireotida produce hiperglucemia debido a la marcada inhibición de la insulina y de la secreción de

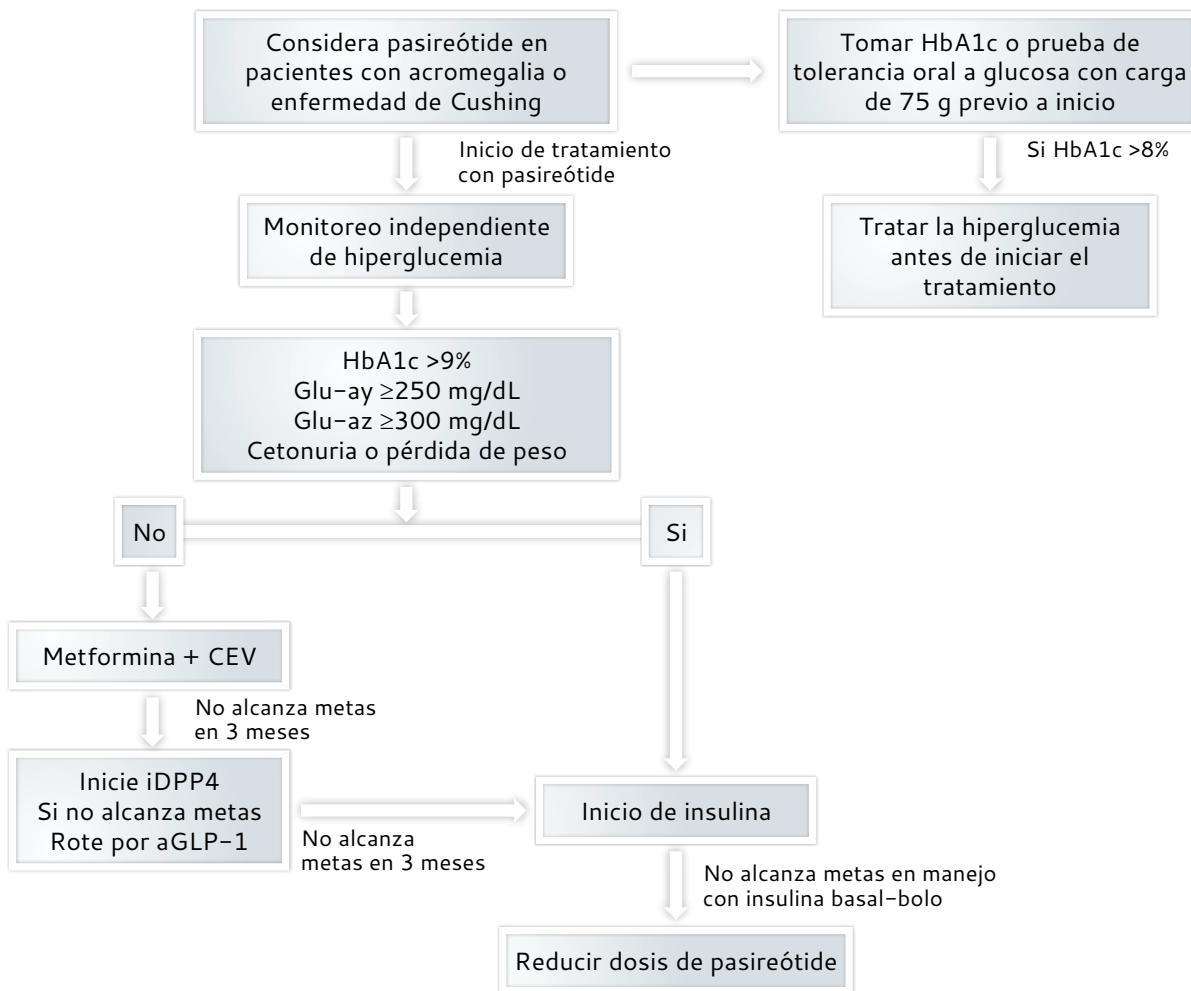
incretinas tipo GLP1 y GIP; también se observó una mínima inhibición de glucagón y no se evidenciaron cambios en la sensibilidad a la insulina (7).

Shenouda *et al.* encontraron resultados similares en los niveles de insulina de 66 hombres sanos con hiperglucemia inducida por la administración de pasireotida (25).

Al tener en cuenta lo anterior, el panel presenta las siguientes recomendaciones para el monitoreo y el manejo de la hiperglucemia en pacientes con enfermedad de Cushing que van a recibir tratamiento con pasireotida o que están siendo tratados con este medicamento:

### Monitoreo glucémico en el paciente con enfermedad de Cushing que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida (figura 1)

1. Todos los pacientes que van a recibir tratamiento con pasireotida deben ser valorados para glucemia alterada en ayunas, intolerancia a los carbohidratos o DM tipo 2. En caso de no contar con la prueba de HbA1c, se debe hacer una prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 g.



**Figura 1.** Algoritmo de manejo de hiperglucemia asociada a pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia

Notas aclaratorias: Glu-ay: glucemia en ayunas. Glu-az: glucemia al azar. CEV: cambios en el estilo de vida. iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. aGLP-1: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1.

**Fuente:** elaboración propia.

2. En pacientes con niveles de HbA1c superiores a 8% se recomienda tratar la hiperglucemia antes de iniciar el tratamiento con pasireotida.
3. Todos los pacientes tratados con pasireotida deben ser monitorizados con HbA1c, sin importar si el paciente tiene hiperglucemia o no.
4. Después de incrementar la dosis de pasireotida se deben monitorizar los niveles de glucemia durante las primeras dos a seis semanas.
5. En pacientes que usan pasireotida, la meta de HbA1c debe ser menor a 7%. Esta meta puede ser superior en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia o con corta expectativa de vida.
6. La hiperglucemia asociada al uso de pasireotida suele ser de inicio temprano, por lo que se recomienda el automonitoreo continuo de glucosa por seis días durante la primera semana de tratamiento.

En pacientes con enfermedad de Cushing que reciben pasireotida se recomienda el automonitoreo de acuerdo con el siguiente esquema:

7. En pacientes sin hiperglucemia: tomar glucometría pre y posprandial, esta última preferiblemente después del desayuno. La frecuencia recomendada es de dos veces por semana durante la primera semana y luego una vez por semana por tres meses. Se recomienda medir HbA1c cada tres meses.
8. En pacientes prediabéticos y diabéticos tratados con fármacos orales: seis veces al día, diariamente en la primera semana. Cada caso se debe individualizar y de ser necesario se debe ajustar el tratamiento. Adicional a esto se debe hacer seguimiento en las semanas 1, 2 y 4, tomar glucemia central en las semanas 1, 2, 4, 8 y 12 y tener HbA1c al inicio y luego cada tres meses.
9. En pacientes diabéticos tratados con insulina: seis veces al día durante la primera semana y después cuatro veces al día.

10. Se recomienda apoyarse en el valor de HbA1c para definir cambiar la terapia antidiabética cuando esta no funciona.

### Tratamiento del paciente con enfermedad de Cushing que presenta hiperglucemia, prediabetes o DM y que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida

1. Se recomienda terapia con metformina y agonistas del receptor de GLP1 o inhibidor de DPP-4. La selección de uno de estos medicamentos depende del nivel de HbA1c (la disminución de este marcador con inhibidores de DPP-4 suele estar entre 0,4 y 0,7%), efectos secundarios del medicamento, vías de administración y costos.
2. La sulfonilurea es una opción para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con enfermedad de Cushing, esté o no asociada al uso de pasireotida. Se debe considerar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza esta terapia.

El tratamiento inicial con insulina basal está recomendado en pacientes con signos de falla de célula Beta.

3. En pacientes con enfermedad de Cushing e hiperglucemia que van a ser tratados con pasireotida, se recomienda el tratamiento con insulina cuando:
  - 3.1. La HbA1C inicial es  $\geq 9\%$ .
  - 3.2. En pacientes con glucemia en ayunas  $\geq 250$  mg/dL, glucosa al azar  $\geq 300$  mg/dL, cetonuria o con pérdida de peso no planificada y asociada a hiperglucemia.
  - 3.3. En pacientes en los que es difícil distinguir entre DM 1 o DM 2 (pacientes que tienen bajo peso o están perdiendo peso, o con cetosis).
  - 3.4. Se debe considerar la terapia con insulina basal en un paciente con DM secundaria a pasireotida que no alcanzó la meta de HbA1c a pesar del tratamiento con medicamentos no insulínicos.

4. Se debe considerar terapia con análogo de insulina de acción rápida en un paciente que no alcanzó la meta de HbA1c a pesar de tratamiento con insulina basal (si es necesario en combinación con metformina y 1 o 2 agentes adicionales).
5. Los pacientes con enfermedad de Cushing y DM deben ser tratados como pacientes con DM tipo 2, por lo tanto, se debe brindar educación en estilos de vida saludables y recomendar realizar actividad física de acuerdo con las guías de práctica clínica existentes.
6. Si la hiperglucemia persiste pese al manejo apropiado, se recomienda reducir la dosis de pasireotida y reconsiderar su uso, dependiendo de la eficacia alcanzada para el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

### Acromegalia e hiperglucemia

La acromegalia es una enfermedad causada por el exceso de la hormona del crecimiento (GH) que generalmente se debe a una lesión de la glándula pituitaria y produce un aumento en los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) (28). Se considera que la enfermedad está controlada si el paciente tiene IGF-1 normal para la edad y los niveles de hormona del crecimiento (GH) son menores a 1 ug/L (29). Al igual que en enfermedad de Cushing, la primera opción de tratamiento es la cirugía (30, 31) y si hay recaída, persistencia o cirugía incompleta, se recomienda comenzar tratamiento con análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida, pasireotida), análogos de la dopamina (cabergolina) o un antagonista del receptor de la hormona de crecimiento (pegvisomant) (31, 32).

Aunque en guías de práctica clínica de otros países se recomienda el tratamiento con radioterapia en pacientes en quienes la cirugía no fue completa (29, 33, 34), algunos médicos consideran que esta opción de tratamiento debe ser usada con precaución, puesto que en estudios observacionales se ha encontrado que la radioterapia está asociada con aumento en el riesgo de mortalidad en pacientes con acromegalia (35).

En pacientes que no tienen un control bioquímico de su enfermedad después de la cirugía y el tratamiento con medicamentos o radioterapia, está recomendado el tratamiento combinado de análogos de somatostatina y pegvisomant, pues se ha observado que el control de IGF-1 puede alcanzarse hasta en el 95% de los pacientes, mejorando su calidad de vida y disminuyendo el tamaño tumoral (29). La combinación de análogos y cabergolina es otra opción que puede resultar más económica, sin embargo, solo está recomendada cuando los niveles de IGF-1 están levemente elevados (29).

Respecto a los análogos de somatostatina, se cuenta con tres medicamentos: octreotida, lanreotida y pasireotida. Ensayos clínicos sugieren que este último medicamento en su presentación de liberación extendida es más eficaz para el control bioquímico en pacientes con acromegalia que las otras dos opciones, sin embargo, aproximadamente el 48% de los pacientes presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, como DM e hiperglucemia, por lo cual es necesario su control adecuado (4, 36).

Adicional a la alteración en el metabolismo de la glucosa causada por pasireotida, la acromegalia puede cursar con hiperinsulinismo, alteración del metabolismo de la glucosa y alteración en el metabolismo de los lípidos (3, 37). Estudios en diferentes países muestran que la prevalencia de DM en estos pacientes puede estar entre el 19 y el 52,5%, y la intolerancia a la glucosa entre el 5 y el 31,6%, siendo la frecuencia de DM entre 1,3 y 4,5 veces más alta en ellos que en la población general (38-42).

El mecanismo de la hiperglucemia en pacientes acromegálicos ha sido evaluado en varios estudios desde hace varias décadas (43, 44). En uno de ellos fueron valorados seis pacientes antes y después de la cirugía, y sus resultados fueron comparados con sujetos sanos, antes de la cirugía los niveles de glucemia de acuerdo con la prueba de tolerancia y la producción de glucosa a nivel hepático eran más altos en los pacientes con acromegalia, mientras que la absorción de glucosa estaba disminuida, y posterior a la cirugía los resultados fueron similares a los sujetos del grupo control (43). En este mismo estudio, se

observó que luego de la administración de un *clamp* hiperinsulinémico hubo un aumento en la oxidación lipídica y, por lo mismo, un aumento en el nivel de ácidos grasos libres con mayor resistencia a la insulina, una disminución en la captación periférica de la glucosa y una mayor producción de glucosa; un aumento en la oxidación lipídica produjo una mayor cantidad de sustratos para la gluconeogénesis (43).

Un estudio más reciente en pacientes, antes y después de la cirugía, mostró que la sensibilidad a la insulina estaba disminuida en todos los individuos en el estado prequirúrgico y se normalizó en los pacientes que fueron curados (44). Por otra parte, el tratamiento con pasireotida, al igual que en pacientes con enfermedad de Cushing, disminuye la producción de insulina y glucagón, pero en pacientes acromegálicos existen otras condiciones asociadas al tratamiento con este medicamento que hacen que la hiperglucemia no sea tan marcada, entre ellos el retardo en la absorción gastrointestinal de glucosa, la disminución de la depuración de insulina y el aumento en la captación de glucosa en el músculo (37).

En un metaanálisis se encontró que los análogos de la somatostatina como octreotida o lanreotida disminuyen significativamente los niveles de insulina en ayunas (-0,45, 95% intervalo de confianza (IC) de -0,58 a -0,32,  $P < 0,001$ ) sin impacto en la homeostasis de la glucosa, por lo que no alteran la glucemia en ayunas; en otros estudios de esta revisión se observó que la HbA1c tampoco presentó cambios, mientras que en la prueba de tolerancia oral a la glucosa sí se observó un aumento significativo de la glucemia. El nivel de insulina se encontró estadísticamente disminuido en pacientes acromegálicos tratados con estos medicamentos, pero desde el punto de vista clínico se consideró que esa disminución no genera mayor impacto en la homeostasis de la glucosa (45).

La evidencia sobre el manejo de la hiperglucemia en pacientes acromegálicos es muy escasa, es por esto que las recomendaciones para esta complicación se basan principalmente en opinión de expertos (46). En un estudio observacional en 70 pacientes con acromegalia y DM se encontró que las terapias más frecuentemente usadas

eran metformina sola o combinada con otros fármacos orales o insulina (65,7%), y la terapia con insulina sola o con otros medicamentos (21,5%); otras terapias fueron dieta, sulfonilureas y glinidas. En 70% de estos pacientes se logró un control adecuado de la DM (HbA1c  $< 7\%$ ), con una mediana de glucemia en ayunas de 120,5 mg/dl (rango intercuartílico-RIQ 102-140,75) y una mediana de HbA1c de 6,4% (RIQ 5,9-7), sin encontrarse relación entre el tiempo de la acromegalia o la DM y estos desenlaces o diferencias significativas cuando se hizo el análisis por subgrupos de tratamiento para acromegalia (47); sin embargo, al considerar la evidencia experimental que demuestra el mecanismo por el cual la pasireotida genera hiperglucemia, una elección racional para su manejo sería una terapia basada en incretinas (48), para lo cual Samson *et al.* (49) recientemente publicaron un estudio de fase IV aleatorizado en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia en manejo con pasireotida, encontrando que en aquellos pacientes que desarrollan hiperglucemia, la metformina en monoterapia o en combinación con otro hipoglucemiante oral constituye una terapia apropiada de primera línea y, en caso de no control, el uso de una terapia basada en incretina es una elección efectiva para estabilizar la HbA1c, sin ser siempre requerido el uso de insulina.

### Monitoreo glucémico en el paciente con acromegalia que va a recibir pasireotida o que es tratado con este medicamento (figura 1)

1. Todos los pacientes que van a recibir tratamiento con pasireotida deben ser monitorizados para glucemia alterada en ayunas, intolerancia a los carbohidratos o DM tipo 2. Inicialmente HbA1c y luego cada tres meses.
2. Se debe hacer una prueba de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de hiperglucemia en pacientes con acromegalia y tratamiento con análogos de la somatostatina. Para el diagnóstico y el control de la hiperglucemia, no se recomienda hacer prueba de glucemia en ayunas.



3. En pacientes con niveles de HbA1c superiores a 8%, se recomienda tratar la hiperglucemia antes de iniciar el tratamiento con pasireotida.

### Tratamiento del paciente con acromegalia que presenta hiperglucemia o DM y que va a recibir o recibe pasireotida

1. Antes del tratamiento farmacológico para la DM o la hiperglucemia, los pacientes con acromegalia e hiperglucemia secundaria a pasireotida deben recibir recomendaciones para tener estilos de vida saludables como una opción para controlar las anormalidades en el metabolismo glucémico.
2. Se sugiere el tratamiento con metformina como primera opción para el control glucémico en pacientes con acromegalia.
3. El tratamiento hipoglucemiante en pacientes con acromegalia puede realizarse de acuerdo con las recomendaciones descritas en las guías de práctica clínica para el manejo de pacientes con DM.

Recomendación de manejo de hiperglucemia por pasireotida en enfermedad de Cushing y acromegalia

1. Iniciar manejo oral con metformina, de no lograr control en tres meses, añada otro fármaco oral, de elección un inhibidor de la DPP4. En caso de no lograr control tres meses después, cambie a terapia basada en incretinas, rotando por análogo del receptor GLP-1, manteniendo manejo con metformina. Si tras estos cambios no logra control, inicie insulina acorde con las recomendaciones de la guía de manejo de DM. El uso de inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT 2) en estos pacientes esta mucho menos estudiado. Si pese a la terapia oral e insulina basal-bolo, el paciente persiste con Hb1Ac fuera de metas, es recomendable valorar la necesidad de reducir la dosis o de retirar el pasireotida.

## Conclusión

El aumento de los niveles de glucemia es un evento común en patologías como la enfermedad de Cushing y la acromegalia. Debido a los múltiples mecanismos asociados a hiperglucemia tras el uso de análogos de somatostatina y siendo la pasireotida la más asociada con este tipo de efecto adverso, es recomendable que antes de iniciar este fármaco se valore el estado de glucemia.

Como la aparición de la hiperglucemia es temprana luego del inicio de la pasireotida, el monitoreo de glucosa se recomienda desde la primera semana y se individualiza en relación con el estado basal de glucosa o del diagnóstico de prediabetes o de DM. Dentro del tratamiento, es fundamental abordar estrategias de manejo no farmacológico y tener en cuenta al arsenal terapéutico disponible: metformina, sulfonilureas, iDPP4, aGLP-1 e insulina. Las recomendaciones generadas en este documento son las primeras publicadas para Colombia.

## Declaración de fuentes de financiación

El panel de expertos fue financiado por el laboratorio Novartis®.

## Conflictos de interés

Alejandro Pinzón Tovar es conferencista para los laboratorios Novartis, Novo Nordisk, Sanofi y Eli Lilly.

## Referencias

- [1] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, *et al.* A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):914-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105743>
- [2] Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine.* 2014;47:9-20. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0129-2>

- [3] Fleseriu M, Cuevas-Ramos D. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther.* 2016;227. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S77999>
- [4] Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, *et al.* Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X)
- [5] 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;60–1. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101425>
- [6] Ceballos-Delgado Y, Carvajal R, Buitrago-Gómez N, Delgado A, Rivera A, Osorio V, *et al.* Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;8(1):1–12. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.661>
- [7] Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: Results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3446–53. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1771>
- [8] Kumar U, Sasi R, Suresh S, Patel A, Thangaraju M, Metrakos P, *et al.* Subtype-selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR1–5) in human pancreatic islet cells: a quantitative double-label immunohistochemical analysis. *Diabetes.* 1999;48(1):77–85. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.77>
- [9] Ceccato F, Scaroni C, Boscaro M. Clinical use of pasireotide for Cushing’s disease in adults. *Ther Clin risk mangement.* 2015;11:425–34. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S37314>
- [10] Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing’s disease or acromegaly. *Pituitary.* 2016;19(5):536–43. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0734-1>
- [11] Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Chanson P, Cortet-Rudelli C. Management of hyperglycaemia in Cushing’s disease: Experts’ proposals on the use of pasireotide. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):34–41. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.10.005>
- [12] Colao A, Block C, Sonia M, Sudhesh G, Seufert J, Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing’s disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary.* 2014;17:180–6. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0483-3>
- [13] Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, *et al.* Incidence and Late Prognosis of Cushing’s Syndrome: A Population-Based Study 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117–23. <https://doi.org/10.1210/jc.86.1.117>
- [14] Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing’s disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(4):479–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x>
- [15] García JM. Hiper cortisolismo de origen suprarrenal: síndrome de Cushing. *Medicine (Baltimore).* 2008;10(15):967–75. [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)73189-8](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(08)73189-8)
- [16] Bertagna X, Guignat L, Groussin L. Cushing’s disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:607–23. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001>
- [17] Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing’s disease: Clinical and health-related

- quality of life aspects. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(3):311–26. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1095>
- [18] Ferrau F. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:M133–57. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0354>
- [19] Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, *et al.* Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2527–33. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021558>
- [20] Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(6):768–77. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02168.x>
- [21] Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, *et al.* Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4872–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011766>
- [22] Petersenn S. How to manage pasireotide, when using as medical treatment for Cushing's disease. *Endocrine.* 2015;50(3):526–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0754-z>
- [23] Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(12):499–506. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.09.001>
- [24] van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009;39(2):81–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x>
- [25] Shenouda M, Maldonado M, Wang Y, Bouillaud E, Hudson M, Nesheiwat D, *et al.* An Open-Label Dose-Escalation Study of Once-Daily and Twice-Daily Pasireotide in Healthy Volunteers. *Am J Ther.* 2014;21(3):164–73. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31824c3eb4>
- [26] Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Pópuli. 2016. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>
- [27] Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): Healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):458–65. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.011>
- [28] Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary.* 2006;9(4):297–303. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0409-4>
- [29] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- [30] Abu-Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, *et al.* Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4003–14. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2900>
- [31] Ntali G, Karavitaki N. Recent advances in the management of acromegaly [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2015, 4:1426. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7043.1>
- [32] Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, *et al.* Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243–8. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>

- [33] Cordido F, García-Arnés JA, Marazuela-Aspiroz M, Torres-Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol y Nutr.* 2013;60(8):457.e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.01.012>
- [34] Chih-Hao CK. Guías para el diagnóstico y tratamiento de acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing. *Acta Med Costarric.* 2004;46:25-36.
- [35] Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, *et al.* Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: An Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):189-98. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0084>
- [36] Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, *et al.* Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>
- [37] Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009;30(2):152-77. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>
- [38] 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(1):81-9. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0471-7>
- [39] Dreval V, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova Y, Tishenina RS, Barsukov I, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2014;3(2):93-8. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0021>
- [40] Espinosa-de los Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary.* 2011;14(3):231-5. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0284-x>
- [41] Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Brazilian J Med Biol Res.* 2001;34(11):1429-33. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2001001100009>
- [42] Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, *et al.* Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):877-84. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1050>
- [43] Møller N, Schmitz O, Jørgensen J, Astrup J, Bak J, Christensen S, *et al.* Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1012-9. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.5.1569148>
- [44] Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, *et al.* Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(5):549-55. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00986.x>
- [45] Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1500-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2332>
- [46] Baroni MG, Giorgino F, Pezzino V, Scaroni C, Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2015;39(2):235-55. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0404-6>
- [47] Cambuli VM, Galdiero M, Mastinu M, Pigliaru F, Auriemma RS, Ciresi A, *et al.* Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: A study of the

- effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(2):154–9.
- [48] Samson SL. Management of Hyperglycemia in Patients With Acromegaly Treated With Pasireotide LAR. *Drugs.* 2016;76(13):1235–43. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0615-y>
- [49] Samson SL, Gu F, Feldt-Rasmussen U, Zhang S, Yu Y, Witek P, *et al.* Managing pasireotide-associated hyperglycemia: a randomized, open-label, Phase IV study. *Pituitary.* 2021;24(6):887–903. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01161-4>



**Jardiance®**  
(empagliflozina)\*

**Jardiance Duo®**  
(empagliflozina / metformina HCl)\*

**Añada JARDIANCE®, de forma temprana para LOGRAR MÁS en sus pacientes con DM2.**

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<sup>† 1-6</sup>.**

↓ Reduce la HbA1c, el peso y la presión arterial\*<sup>† 1-3</sup>.

✓ Perfil establecido de seguridad<sup>† 1,4,5</sup>.

1x Ofrece una dosificación diaria única que resulta práctica para los pacientes<sup>5</sup>†.

♥ Reduce el riesgo de muerte CV en pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida.



**38%**  
RRR EN MUERTE CV<sup>† 1, 4</sup>.

**Logra la reducción del riesgo de muerte CV DE FORMA INDEPENDIENTE al valor inicial de HbA1c, peso o presión arterial<sup>† 1, 4</sup>.**

**AÑADA JARDIANCE® AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR PARA LOGRAR MÁS.**

**NOTAS**

\*En un estudio de doble ciego 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 exploratoria, respectivamente. †Variaciones medias ajustadas de -0.1% para una HbA1c inicial de 7.9% con placebo (n=207), -0.7% respecto del valor inicial de 7.9% con JARDIANCE® 10 mg (n=217) y -0.8% respecto del valor inicial con JARDIANCE® 25 mg de 7.9% (n=213), respectivamente. La diferencia respecto del placebo (media ajustada) fue de -0.6% para JARDIANCE® 10 mg y 25 mg; p<0.001 vs. placebo para ambas dosis. Variaciones medias ajustadas de reducción del peso corporal de -0.45 kg respecto del peso inicial de 79.7 kg para placebo (n=207), -2.08 kg para el peso inicial de 81.6 kg con JARDIANCE® 10 mg (n=217), y -2.46 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, IHR=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=0.22) o el ACV no fatal (HR=1.24; CI 95%: 0.92-1.67; p=0.16)†.

**NOTAS**

\*Pacientes adultos con DM2 y enfermedad CV establecida (EC, APP o antecedentes de IM o ACV)†. †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=0.22) o ACV no fatal (HR=1.24; CI 95%: 0.92-1.67; p=0.16)†. †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†. †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†. †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†.

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

**REFERENCIAS**

1. Información para prescribir JARDIANCE® en Colombia. 2. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al: EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(1):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. 2016;373(2):2117-2128. 5. Schorling DK, Clark D, Zwiener I, Kaspers S, Lee J, Uliev 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, Gustason 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®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN  
ESCANEO EL CÓDIGO QR

Jardiance Duo®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN  
ESCANEO EL CÓDIGO QR







# Toujeo®

insulina glargina 300U/mL



Ahora al **mismo precio** de LANTUS\*



Un inicio más seguro con menos hipoglucemias durante el **período de titulación\*\* (1, 2)**



**Eficacia y más seguridad<sup>1,2</sup>** para cualquier paciente que necesite una Insulina Basal<sup>3</sup> (Según la indicación aprobada en el país. Ver API)



Cambio unidad por unidad desde **Glargina U100\*\*\***



**Disminuye el consumo** de recursos de salud<sup>3</sup>

Dar el **300** %  
hace la diferencia



## Referencias:

\* Por unidad internacional (UI) de insulina, en el canal Institucional

\*\*Periodo de 8 a 12 semanas después del inicio del tratamiento con insulina (1, 2)

\*\*\*IP de Toujeo: Información para prescribir: Toujeo® - Colombia.

1. Ritzel R., Rousset R., Bolli G.B., Vinet L., Brulle-Wohlhuetter C., Glezer S., et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Sep; 17 (9): 859-867.
2. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R., Bosnyak Z., Devisme C., Cali A.M.G., et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018 Oct; 41 (10): 2147-2154.
3. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1293-1297. doi:10.1111/dom.13199.

En Colombia: TOUJEO® INVIMA 2015M-0016708. Profesional de la salud: Escanee el QR para ver el IP del producto de Colombia.

Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa.

Para mayor información comunicarse con el departamento médico de:

**En Colombia:** Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. **Teléfono:** 621

4400 - Fax: 744 4237 . **Sitio web:**

<http://www.sanofi.com.co>

Para reportes de eventos adversos:

**En Colombia:** Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com

**MAT-CO-2200809- 1.0- (04/2022)**



API Colombia