

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 10, número 1, 2023

En esta edición

El síndrome urogenital de la menopausia

Calidad de vida en mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia en el Quindío, Colombia

Factores asociados a la reganancia de peso clínicamente significativa en pacientes tratados con cirugía bariátrica

Análisis del comportamiento de la dispensación de antidiabéticos y costo per cápita desde la perspectiva de un gestor farmacéutico en Colombia

Alteraciones hipofisarias postraumáticas y trastornos cognitivos

Resistencia a la hormona tiroidea: revisión de la literatura

Síndrome de Marine Lenhart: reportes de caso de una presentación inusual de hipertiroidismo

Tiroiditis subaguda : revisión del tema y su relación con la COVID-19

Bernardo Houssay y las investigaciones endocrinas

Interpretación del monitoreo continuo de glucosa: una visión práctica



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

RYBELSUS®

semaglutida tabletas

La revolución en la terapia oral para DM2^{1,2*Ω}

Un plan sencillo de dosificación para sus pacientes en tratamiento con RYBELSUS®³

DOSIS INICIAL DE TITULACIÓN



1 tableta al día durante 1 mes

DOSIS DE MANTENIMIENTO



Aumentar dosis hasta 7 mg una vez al día

Si se requieren beneficios adicionales, aumentar a 14 mg una vez al día

RYBELSUS® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.³

1. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci. Transl. Med.* 10, eaar7047 (2018).
2. CISION PR Newswire. The Galien Foundation Announces Prix Galien International Awards Nominees. March 22, 2022. Disponible: The Galien Foundation Announces Prix Galien International Awards Nominees (prnewswire.com) Revisado: Septiembre 28 de 2022.
3. RYBELSUS® 3, 7, 14 mg tabletas - IPP basado en CCDS versión aprobada por INVIMA, Colombia.

*La primera tableta de un arGLP1 para el tratamiento de la DM2. Ω Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina. **DM2:** diabetes mellitus tipo 2.

El modelo no es un paciente real y las situaciones mostradas no reflejan la experiencia del modelo.



Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S., Calle 125 No. 19-24, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: 60-1-314 9999. Correo electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com. Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. Derechos reservados 2023. **CO22RYB00022**



Tabla de contenidos

Editorial

El síndrome urogenital de la menopausia Ariel Iván Ruiz Parra	2
--	---

Artículos originales

Calidad de vida en mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia en el Quindío, Colombia Franklin José Espitia De La Hoz	8
--	---

Factores asociados a la reganancia de peso clínicamente significativa en pacientes tratados con cirugía bariátrica Diana Cristina Henao Carrillo, Ana María Gómez, Oscar M Muñoz, Claudia Rubio, Natalia Rodríguez, Valentina Ursida, Ana Milena Forero, Fabio Pinzón, Rami Mikler	26
---	----

Análisis del comportamiento de la dispensación de antidiabéticos y costo per cápita desde la perspectiva de un gestor farmacéutico en Colombia Oswaldo Sánchez, Alcibiades Calderón, Luis Forero, Juan Pablo Albanes, Lina Huérfano	38
--	----

Artículos de revisión

Alteraciones hipofisarias postraumáticas y trastornos cognitivos Alejandro Pinzón Tovar, Carolina Tovar Rubiano, Carlos Eduardo Jimenez-Canizales	47
--	----

Resistencia a la hormona tiroidea: revisión de la literatura Andrés Flórez Romero, Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Luz Mery León Muñoz, Carlos Arturo Réverend Lizcano	64
---	----

Casos clínicos

Síndrome de Marine Lenhart: reportes de caso de una presentación inusual de hipertiroidismo Adriana Álvarez, Daniela Jaramillo, Ana Isabel Valencia, Estefanía Orozco, Adolfo Zuluaga, Natalia Aristizabal	75
---	----

Página del residente

Tiroiditis subaguda : revisión del tema y su relación con la COVID-19 María Alejandra Rueda Perea, Andrés Flórez Romero, Yulieth Latorre Núñez	83
---	----

Historia de la Endocrinología

Bernardo Houssay y las investigaciones endocrinas Orlando Mejía Rivera	98
---	----

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Interpretación del monitoreo continuo de glucosa: una visión práctica Nicolás Coronel-Restrepo, Alex Ramirez-Rincón, Andres Palacio, María Rocío Delgado, Jose Fernando Botero	114
---	-----

Política editorial	131
--------------------	-----

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

El síndrome urogenital de la menopausia

Ariel Iván Ruiz Parra  ¹

¹Hospital Universitario Nacional de Colombia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Ruiz-Parra AI. El síndrome urogenital de la menopausia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e785. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.785>

Recibido: 22/Enero/2023

Aceptado: 06/Febrero/2023


Publicado: 13/Marzo/2023

La menopausia fisiológica se define como el cese de las menstruaciones que ocurre por el agotamiento de folículos primordiales y la resistencia de las estructuras foliculares a la acción de las gonadotropinas. El término se aplica cuando se ha completado un año sin menstruaciones, por lo que es una fecha que se establece en forma retrospectiva. En este sentido, la postmenopausia es la expresión correcta para referirse a la situación de las mujeres que han sobrepasado este momento. En un estudio multicéntrico realizado en América Latina, se encontró que la mediana de edad de la menopausia fue de 48.6 años, con rango de 43.8 años en Asunción (Paraguay) a 53 años en Cartagena (Colombia) (1).

Desde el punto de vista endocrinológico, la menopausia se caracteriza por un hipogonadismo-hipergonadotrópico. Sin embargo, la menopausia fisiológica no es la única causa de este estado hormonal, otras causas de insuficiencia ovárica primaria, que se pueden presentar incluso desde edades muy tempranas, también se caracterizan por hipogonadismo-hipergonadotrópico. Tal es el caso de disgenesias gonadales, lesiones autoinmunes

del ovario, efectos de radioterapia pélvica o de quimioterapia con agentes alquilantes, ooforectomía bilateral por indicaciones benignas o malignas, cistectomías repetidas, premutación en el gen *FMRI* para X frágil, galactosemia no tratada, y menopausia precoz idiopática, entre otras (2).

No obstante, cualquiera que sea la etiología, la fisiopatología es el resultado del hipoestrogenismo que conduce a efectos a largo plazo, tales como osteopenia y osteoporosis, con el consecuente aumento del riesgo de fracturas, pérdida de la protección endotelial y dislipidemia, con aumento del riesgo cardiovascular (3), y alteraciones en el sistema nervioso central. Estas consecuencias son, infortunadamente, silenciosas al comienzo y se hacen evidentes cuando se presentan fracturas vertebrales, de cadera, de cúbito o radio, cuando ocurre un evento cardiovascular o cerebrovascular, o cuando se desarrolla deterioro cognoscitivo (4). En este punto, vale la pena recordar que, el infarto de miocardio en la mujer tiene presentaciones atípicas, puede comprometer en mayor medida el miocardio y tiene un pronóstico más reservado que su contraparte en el hombre.

 **Correspondencia:** Ariel Ruiz Parra, carrera 70D, No. 115A-38, consultorio 604, Bogotá, Colombia.

Por otro lado, los síntomas vasomotores, la sequedad de mucosas y los cambios en el estado de ánimo y en el patrón de sueño, sí constituyen motivos de consulta frecuentes y tempranos de las mujeres peri y postmenopáusicas. Esto se podría considerar afortunado, desde el punto de vista clínico, si se tienen en cuenta que existe una correlación entre la severidad e intensidad de los síntomas vasomotores y el riesgo cardiovascular en la postmenopausia y que, al presentarse estos síntomas incluso desde la transición menopáusica, el médico debería instaurar una terapia hormonal dentro de la ventana terapéutica y con mejor balance riesgo/beneficio (5) en quienes no tengan contraindicaciones.

Algunos de los síntomas y signos que más afectan la calidad de vida en las mujeres en esta etapa de la vida, son los relacionados con el síndrome urogenital de la menopausia (SUGM) (6), nomenclatura acuñada para reemplazar los términos "atrofia genital", "atrofia urogenital" y "vulvovaginitis atrófica", los que, además de conllevar una carga afectiva negativa, no siempre corresponden a la realidad, dado que no solo la atrofia explica el cuadro clínico y que no existe un proceso inflamatorio. En este número de la *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*, el Dr. Franklin Espitia publica la investigación "Calidad de vida en mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia, en el Quindío, Colombia", un estudio de corte transversal en el que se aplicaron los cuestionarios *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) y *Menopause Rating Scale* (MRS) para investigar la calidad de vida de 235 mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de SGUM. En el cuestionario SF-36, la Salud General obtuvo la puntuación más baja, seguida por la Función Física. En la escala MRS, el dominio más afectado fue precisamente el urogenital con intensidad severa. En esta escala, el grupo de mayores de 60 años obtuvo la puntuación más alta, indicando un mayor deterioro de la calidad de vida al avanzar la edad.

Los tejidos del tracto urogenital, no sólo comparten algunos procesos ontogénicos, sino que son sensibles a la acción de los estrógenos. Se han descrito receptores alfa y beta en vejiga, cuello vesical, uretra y, por supuesto, en cérvix, vagina, vulva y piso pélvico (7). La disminución de

los estrógenos conlleva cambios histológicos en el tejido conectivo de soporte, los vasos sanguíneos, la estructura de los epitelios, las secreciones o trasudados del área y en el tipo y contenido de colágeno en dichas estructuras. Estos cambios conducen al SUGM que, si no se trata, tiende a ser progresivo y más severo a medida que avanza la edad. Infortunadamente, se ha encontrado que un 70 % de las mujeres sintomáticas con SUGM no informan al médico esta sintomatología (8) y, por otro lado, los médicos suelen omitir interrogar los síntomas del SUGM, en particular aquellos relacionados con la sexualidad en la posmenopausia.

La prevalencia y la severidad de la sintomatología del SUGM varían según las poblaciones estudiadas y la metodología empleada. Se han descrito prevalencias entre el 36 % y el 90 % de las mujeres peri y posmenopáusicas (8) y, aproximadamente, la mitad de las mujeres occidentales con SGUM informan que sus síntomas son moderados y severos. Hasta un 84 % de las mujeres puede presentar signos de SUGM seis años después de la menopausia (9).

Las quejas más comunes son síntomas genitales, urinarios y sexuales e incluyen (6) sequedad y estrechez del introito vaginal y de la vagina, dispareunia y disminución del deseo y la actividad sexual, aumento de la frecuencia de infecciones de las vías urinarias bajas, disuria, polaquiuria, prolapso y sangrado de la mucosa uretral, y aumento del riesgo de prolapso de órganos pélvicos. El diagnóstico es eminentemente clínico, con base en los síntomas y los signos que incluyen: adelgazamiento de piel y mucosas, sequedad, estenosis del introito y de la vagina, acortamiento vaginal, fisuras y hasta craurosis vulvar.

Se debe diferenciar el SUGM de la vulvodinia, de los síntomas de urgencia urinaria, de la vejiga hiperactiva y de enfermedades de la piel como el liquen de la piel vulvar, entre otros diagnósticos diferenciales.

Como todas las intervenciones terapéuticas, el tratamiento del SUGM debe ser individualizado, considerando los síntomas y signos y el balance riesgo/beneficio. Hay consenso en que el tratamiento hormonal de la menopausia (THM) es la primera línea terapéutica para los síntomas

vasomotores y el SUGM (6). Generalmente, la THM se prescribe durante la ventana terapéutica en forma sistémica, bien sea por vía oral, intramuscular, transcutánea o transdérmica, para aliviar los síntomas vasomotores y para ofrecer protección ósea, endotelial y cardiovascular. No obstante, las vías sistémicas no siempre logran mejorar el SUGM, o lo hacen parcialmente, por lo que puede requerirse terapia estrogénica tópica. Por otro lado, hay mujeres con SUGM que se encuentran por fuera de la ventana terapéutica (mayores de 60 años o con más de 10 años después de la menopausia) y son, precisamente, las mujeres de mayor edad las que presentan los síntomas más severos del SUGM, en quienes es preferible no utilizar THM sistémica, sino tópica o terapia no hormonal. Otras opciones hormonales que se han utilizado para el SUGM con resultados diversos son la progesterona, testosterona, dehidroepiandrosterona y ospemifeno, sin embargo, aún se carece de evidencia sólida para recomendar su uso rutinario.

Las terapias no hormonales incluyen lubricantes de base acuosa, hidratantes con ácido hialurónico y humectantes que se utilizan para los síntomas leves a moderados, vitamina E vaginal con resultados satisfactorios, pero a corto plazo (9), fisioterapia de piso pélvico, terapias con energías como el láser y la radiofrecuencia fraccionada microablativa, dilataciones mecánicas, cambios de los hábitos de higiene y tratamientos antiinfecciosos cuando se confirmen infecciones de vías urinarias o vulvovaginales (6). En ocasiones se requieren tratamientos quirúrgicos.

Es importante señalar que la consulta de una mujer por los síntomas del SUGM se convierte en una oportunidad única para hacer un examen clínico completo e implementar acciones de prevención de varios niveles, en relación con los riesgos de osteoporosis, cardiovascular y de enfermedades metabólicas que ocurren con frecuencia en esta edad, tales como diabetes *mellitus* tipo 2, hipotiroidismo y dislipidemia, y de enfermedades neoplásicas incluyendo cáncer de mama, del tracto urogenital, de la vulva, del colon y del recto, entre otras. Ahora bien, dado que la consulta por SUGM solo ocurre en el 30 % de las pacientes, es obligación del médico hacer un interrogatorio completo al respecto, hacer

abordaje integral de la salud de la mujer en esta etapa del ciclo vital y no limitarse a la prescripción de terapias para los síntomas locales.

Referencias

- [1] Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, *et al.* Age at menopause in Latin America. *Menopause*. 2006;13(4):706–12. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000227338.73738.2d>
- [2] Chon SJ, Umair Z, Yoon M-S. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:672890. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672890>
- [3] Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur. Heart J*. 2021;10(42): 967–984 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
- [4] Edwards H, Duchesne A, Au AS, Einstein G. The many menopause: searching the cognitive research literature for menopause types. *Menopause*. 2019;26(1):45–65. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001171>
- [5] Menopause: diagnosis and management. [Internet]. NICE Guideline. National Institute for Health and Care Excellence; 2015 [updated 2019 Dec 5; cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
- [6] Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging*. 2019(10):897–908. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00700-w>
- [7] Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, *et al.* Mechanisms of estrogen action. *Physiol. Rev*. 2001;81(4):1535–1565. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1535>

- [8] Valadares ALR, Kulak Junior J, Paiva LHS, Nasser EJ, da Silva CR, Nahas EAP, *et al.* Genitourinary syndrome of menopause. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(3):319–324. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748463>
- [9] Porterfield L, WurN, Delgado ZS, Syed F, Song A, Weller SC. Vaginal vitamin E for treatment of genitourinary syndrome of menopause: A systematic review of randomized controlled trials. *J Menopausal Med.* 2022;28(1):9–16. <https://doi.org/10.6118/jmm.21028>

CON

Histotal



Colecalciferol 25.000UI
en ampolla bebible



**MAMÁS
TRANQUILAS
E HIJOS CON NIVELES
ÓPTIMOS DE VITAMINA D**

- ✓ **Cómoda posología sin necesidad de conteo por gotas.**
- ✓ **Dosis semanal, quincenal o mensual.**
- ✓ **Puede tomarse directamente de la ampolla o puede mezclarse con líquidos (tetero, yogurt, jugo etc).**
- ✓ **Excelente precio.**

**Caja x 4 ampollas
equivalente a**

100 MIL

**UNIDADES
Internacionales**

Histotal permite titular la dosis de vitamina D según la necesidad de su pequeño paciente

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO



Indicaciones Contraindicaciones y advertencias: <http://www.euroetika.com/prescripcion-medica/>



EuroEtika

Artículo original

Calidad de vida en mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia en el Quindío, Colombia

Franklin José Espitia De La Hoz  ¹

¹Hathor, Clínica Sexológica, Armenia, Quindío, Colombia

Cómo citar: Espitia De La Hoz FJ. Calidad de vida en mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia en el Quindío, Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e761. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.761>

Recibido: 05/Julio/2022

Aceptado: 16/Septiembre/2022

Publicado: 02/Enero/2023

Resumen

Contexto: el síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM) es una condición clínica de alta prevalencia, con importantes efectos adversos sobre la calidad de vida de las mujeres que lo padecen.

Objetivo: evaluar la calidad de vida y las características clínicas en mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia.

Metodología: estudio de corte transversal y aleatorizado en el que se incluyó a 235 mujeres de 40 años o más en posmenopausia y con diagnóstico de SGUM. Se midieron los puntajes de los cuestionarios de calidad de vida *Short Form-36 Health Survey (SF-36)* y *Menopause Rating Scale (MRS)*.


Resultados: la edad arrojó una mediana de 51 años. En el cuestionario SF-36, la "salud general" obtuvo la puntuación más baja, seguida por la "función física" y en la población total, los síntomas más frecuentes fueron sequedad vaginal y problemas sexuales. Por su parte, en la escala MRS, el dominio más afectado fue el urogenital con intensidad severa. El puntaje global de la escala MRS se clasifica en la categoría de intensidad moderada, pero en el grupo de mayores de 60 años, la puntuación es más alta, traduciéndose en una peor calidad de vida a expensas del dominio urogenital.

Conclusiones: las mujeres con SGUM muestran deterioro en la calidad de vida, presentando síntomas urogenitales y somáticos más severos pasados los 60 años. Se hace necesaria la realización de estudios sobre el pronóstico de dicha condición en la mujer en posmenopausia.

Palabras clave: calidad de vida, mujeres, estrógenos, posmenopausia, vaginitis atrófica, evaluación en salud, sobrevida.

Destacados

- El síndrome genitourinario de la menopausia describe la afección anteriormente conocida como atrofia vulvovaginal, vaginitis atrófica o atrofia urogenital.
- El hipoestrogenismo genera cambios estructurales en el tracto genitourinario, siendo la sequedad vaginal y la dispareunia los síntomas más prevalentes y molestos.
- Las mujeres en la perimenopausia o en la posmenopausia, durante las visitas clínicas de rutina, deben evaluarse en búsqueda de signos y síntomas de atrofia urogenital.

 **Correspondencia:** Franklin José Espitia De La Hoz, carrera 19 #12-75, Megacentro Pinares, torre 1, local 205, Pereira, Risaralda, Colombia. Correo-e: espitiafranklin@hotmail.com

Quality of life in women with genitourinary syndrome of menopause, in Quindío, Colombia

Abstract

Background: the genitourinary syndrome of menopause (GSM) is a highly prevalent clinical condition, with significant adverse effects on the quality of life of women who suffer from it.

Purpose: To evaluate the quality of life and the clinical characteristics in women with genitourinary syndrome of menopause GSM.

Methodology: randomized cross-sectional study. 235 women aged 40 years or older, postmenopausal, with a diagnosis of GSM were included. Scores from the Short Form-36 Health Survey (SF-36) quality of life questionnaire and the Menopause Rating Scale (MRS) were measured.

Results: Age showed a median of 51 years. In the SF-36 questionnaire, "General Health" obtained the lowest score, followed by "Physical Function". In the total population, the most frequent symptoms were vaginal dryness and sexual problems. On the MRS scale, the domain most affected was the urogenital with severe intensity. The global score of the MRS scale is classified in the moderate intensity category, but in the group over 60 years of age, the score is higher, translating into a poorer quality of life, at the expense of the urogenital domain.

Conclusions: women with GSM showed deterioration in the quality of life, presenting more severe urogenital and somatic symptoms after 60 years. Studies on the prognosis of this condition in postmenopausal women are necessary.

Keywords: Quality of Life, Women, Estrogens, Postmenopause, Atrophic Vaginitis, Health Evaluation, Survival.

Highlights

- Genitourinary syndrome of menopause describes the condition previously known as vulvovaginal atrophy, atrophic vaginitis, or urogenital atrophy.
- The hypoestrogenism generates structural changes in the genitourinary tract, with vaginal dryness and dyspareunia being the most prevalent and bothersome symptoms.
- Perimenopausal or postmenopausal women should be evaluated for signs and symptoms of urogenital atrophy during routine clinic visits.

Introducción

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM) describe un término relativamente nuevo, el cual fue introducido por primera vez en el año 2014, por consenso de la International Society for the Study of Women's Sexual Health (Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer) y la North American Menopause Society (Sociedad Norteamericana de Menopausia) (1).

El SGUM dibuja la constelación de cambios causados por el hypoestrogenismo durante la menopausia y agrupa lo que anteriormente se conocía como "atrofia vulvovaginal, atrofia urogenital o vaginitis atrófica" (1), términos que no se consideraban médicamente precisos; por lo tanto, el SGUM se podría definir como el conjunto de signos o síntomas vaginales, vulvares, urológicos o sexológicos que ocurren a partir del climaterio, en respuesta a la disminución hormonal

(estrógenos, progesterona y andrógenos), haciéndose presente en hasta 50-70% de las mujeres en posmenopausia (2, 3). En Colombia, la prevalencia del SGUM alcanza el 51,61%, destacándose en los síntomas más habituales la sequedad vaginal (84%) y la dispareunia (57%) (3).

La severidad de los síntomas del SGUM varían con relación al tiempo pasado desde la aparición de la menopausia, siendo la mayoría de ellos más frecuentes e intensos cinco años después de la menopausia (4, 5). En contraposición a los síntomas vasomotores que suelen ser más leves a lo largo del tiempo, los síntomas del SGUM tienen un mayor impacto en la calidad de vida de las mujeres afectadas (2, 3), debido a que rara vez se resuelven espontáneamente, presentando un deterioro progresivo e irreversible si no se tratan, lo que impacta negativamente su confianza e intimidad (6, 7).

El diagnóstico y la evaluación del SGUM son clínicos, centrándose en las manifestaciones referidas, se establecen principalmente por medio de la historia clínica y la exploración ginecológica (2, 3) y suelen presentarse uno o más síntomas como: sequedad, irritación, ardor/picazón de la vulva/vagina y quemazón, reducción de la lubricación, dispareunia y sangrado vaginal durante o después del coito. También pueden darse síntomas urinarios (frecuencia y urgencia urinaria, disuria o infección del tracto urinario (UTI) recurrente) (1-3). Otros signos comunes son: disminución de la humedad vaginal, pérdida de las arrugas vaginales, palidez vaginal y disminución de la elasticidad (8). De esta manera, el diagnóstico se instaure con la aparición de al menos dos síntomas o de un signo y un síntoma que sean descritos por la mujer como molestos y que estén relacionados con la menopausia, mas no secundarios a otra causa (1, 3).

El SGUM se puede convertir en un problema, dado el drástico impacto que le genera a la calidad de vida de las mujeres afectadas, pudiendo tener implicaciones negativas en la salud, la sexualidad, el bienestar y la relación de pareja (3, 4).

En el seguimiento y la exploración de la calidad de vida de las mujeres, se cuenta con varios instrumentos, entre los que destacan: el cuestionario de calidad de vida o *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) (9) y la *Menopause Rating Scale* (MRS) (10), los cuales cuentan con una adecuada confiabilidad, consistencia interna, fiabilidad test-retest y validez discriminante (9, 10). Al no disponer de suficientes estudios en Colombia con referencia al impacto del SGUM, en la calidad de vida en la población de mujeres en posmenopausia (3), se diseñó este estudio, cuyo objetivo consistió en evaluar la calidad de vida y las características clínicas en mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia en el Quindío.

Materiales y métodos

Tipo de investigación

Diseño y población. Se trata de un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el cual se incluyeron mujeres colombianas de 40

años o más en posmenopausia (definida para esta investigación como más de un año de amenorrea espontánea debido a insuficiencia ovárica: FSH > 40 mIU/mL y estradiol < 50 pg/mL) (3, 6), con diagnóstico de síndrome genitourinario de la menopausia (presencia de dos síntomas o de un signo y un síntoma, considerados como molestos por la mujer, asociados a la menopausia y no secundarios a otra causa), sexualmente activas (1, 3, 4) y residentes en el Quindío. El periodo estudiado fue del 1 de febrero del 2017 al 31 de enero del 2020 y todas las pacientes fueron vistas en una clínica universitaria de alta complejidad, de carácter privado (centro de referencia en Armenia, Quindío, Colombia), institución que atiende población perteneciente al régimen contributivo y subsidiado por el Estado en el sistema de seguridad social en Colombia. Las participantes fueron atendidas por el especialista que lidera el programa: "Menopausia y Climaterio".

Se excluyeron las mujeres con cáncer de cualquier naturaleza, enfermedades mentales, antecedentes de histerectomía o salpingooforectomía, datos incompletos en la historia clínica (mayor al 10%), estar usando anticonceptivos hormonales, haber recibido terapia hormonal de la menopausia en los últimos seis meses y las que no desearon participar.

Se calculó el tamaño de la muestra a través de la población de mujeres que hacen parte del programa "Menopausia y Climaterio", con un nivel de confianza del 95%, a dos sigmas y con un error alfa de 5%, se aplicó la fórmula para poblaciones finitas, resultando el tamaño global en 232 participantes y se realizó un muestreo aleatorio simple por medio de una tabla de números.

Procedimiento

Las participantes se identificaron en la consulta externa del programa "Menopausia y Climaterio" de la clínica donde se hizo el estudio. Dos enfermeras profesionales evaluaron el cumplimiento de los criterios de inclusión y de exclusión de cada mujer candidata y para las que cumplieron los criterios de selección, un médico general que apoya al investigador principal procedió a extraer las variables de interés en un formulario diseñado para dicho fin. Una tercera

enfermera profesional, especialista en Auditoría en Salud, verificó la calidad de la información.

La información de las características clínicas y sociodemográficas se extrajo de la historia clínica y posteriormente fue ingresada en una base de datos, en un formulario de Excel 15.0 (2015), específicamente diseñada para este estudio. A cada paciente, se le diligenciaron los dos instrumentos de calidad de vida utilizados (SF-36 y MRS), previa explicación de estos. Se utilizó la versión adaptada para Colombia del SF-36 (11) y la escala para calidad de vida en la menopausia (MRS) (12).

Instrumentos

El SF-36 consta de 36 preguntas agrupadas en nueve áreas de la salud (tabla 1): 1) función física, 2) rol físico, 3) dolor corporal, 4) salud general, 5) vitalidad, 6) función social, 7) rol emocional, 8) salud mental y 9) cambio de salud. Las puntuaciones inferiores describen una percepción pobre acerca de la salud, la pérdida de funcionalidad y la presencia de dolor, mientras que las puntuaciones superiores expresan una buena percepción de salud, sin déficit funcional y sin dolor (9).

Tabla 1. Subescalas del cuestionario SF-36 e interpretación de los resultados

Áreas de la salud	N° ítem	Baja puntuación	Alta puntuación
Función física	10	Mucha limitación para realizar todas las actividades físicas, incluyendo bañarse o vestirse, debido a la salud	Realiza todo tipo de actividades físicas, incluyendo las más vigorosas, sin gran limitación
Desempeño físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de su salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy severo y altamente limitante	Ausencia de dolor o limitaciones debidas al mismo
Salud general	5	El sujeto evalúa su salud como mala y cree que probablemente empeorará	Evalúa su salud personal como buena o excelente
Vitalidad	4	Cansancio y agotamiento todo el tiempo	Lleno de entusiasmo y energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia frecuente y extrema con las actividades normales, debido a problemas físicos y emocionales	Realiza actividades sociales normales sin interferencias relacionadas con problemas físicos o emocionales
Desempeño emocional	3	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales
Salud mental	5	Sensación de nerviosismo y depresión todo el tiempo	Sensación de paz, felicidad y calma todo el tiempo
Cambio de salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace un año	Cree que su salud es mucho mejor ahora que hace un año

Fuente: elaboración propia.

El SF-36 fue desarrollado como una medida multidimensional para valorar estados de salud y ha mostrado buena factibilidad, confiabilidad y validez (9, 13). Es un instrumento genérico que se utiliza tanto en poblaciones generales como específicas, debido a su capacidad para discriminar el estado de salud en la población general o en pacientes con problemas de salud y cuenta con una consistencia interna en la confiabilidad (coeficiente alfa de Cronbach) de 0,91, donde cada respuesta se codifica y recodifica y los resultados se trasladan a una escala de 0 a 100 (de peor a mejor salud) (13-15).

La escala MRS es un cuestionario autoadministrado para cuantificar la calidad de vida en la menopausia y lo integran once ítems (síntomas), divididos en tres subescalas o dominios: (A) somática-vegetativa: sofocos, molestias cardiacas, trastornos del sueño, molestias musculares y de las articulaciones (ítems 1, 2, 3, 11, respectivamente); (B) psicológica: estado de ánimo deprimido,

irritabilidad, ansiedad, cansancio físico y mental (ítems 4, 5, 6, 7, respectivamente); y (C) urogenital: problemas sexuales, de vejiga y sequedad de la vagina (ítems 8, 9, 10, respectivamente) (tabla 2). Los ítems se califican como: "0" (ausente), "1" (leve), "2" (moderado), "3" (severo) y "4" (muy severo) (10, 16). El puntaje de un dominio corresponde a la sumatoria de los valores obtenidos de cada ítem y el puntaje total será la sumatoria de los puntajes obtenidos de cada dominio (10).

La MRS se considera como una escala confiable debido a los valores adecuados del coeficiente de alfa de Cronbach (alrededor de 0,80), aunque la consistencia interna de cada dimensión varía un poco más (entre 0,60 y 0,87) (10, 17); cuanto mayor sea la puntuación, mayor es el deterioro de la calidad de vida (10, 12). La intensidad de la sintomatología se considera como asintomática o escasa si la puntuación total oscila entre 0 y 4, leve entre 5 y 8, moderada entre 9 y 15, y severa con más de 16 puntos (18, 19).

Tabla 2. Menopause Rating Scale (MRS)

Con el objeto de conocer sus molestias climatéricas, le solicitamos a las pacientes responder el siguiente cuestionario marcando el casillero correspondiente según la pregunta: ¿cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad?						
Dominios	Síntomas	¿Cómo son sus molestias?				
		No siente molestia	Siente molestia leve	Siente molestia moderada	Siente molestia importante	Siente demasiada molestia
	Marque la casilla pertinente de cada molestia con una "X". Ejemplo, marque en casilla la 0 cuando "no tiene molestia" y en la casilla 1 a la 4 según como sienta la intensidad de la molestia	0	1	2	3	4
Somático	1. Bochornos, sudoración o calores					

Somático	2. Molestias del corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones u opresión en el pecho)					
	3. Dificultades en el sueño (insomnio, duerme poco)					
	4. Molestias musculares y articulares (dolores de huesos y articulaciones o dolores reumáticos)					
Psicológico	5. Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste, a punto de llorar o sin ganas de vivir)					
	6. Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácil, sentirse rabiosa o intolerante)					
	7. Ansiedad (sentirse angustiada, temerosa, inquieta o con tendencia al pánico)					
	8. Cansancio físico y mental (rinde menos, se cansa fácil, con olvidos frecuentes, mala memoria o le cuesta concentrarse)					
Urogenital	9. Problemas sexuales (menos ganas de tener sexo, menor frecuencia de relaciones sexuales o menor satisfacción sexual)					
	10. Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia de orinar o se le escapa la orina)	4				
	11. Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en genitales, malestar o dolor con las relaciones sexuales)					

Fuente: elaboración propia.

Variables medidas

Sociodemográficas (edad, estado civil, raza, estrato socioeconómico, origen, nivel de

estudios, ocupación, religión, peso, talla e índice de masa corporal (IMC)), afiliación al sistema general de seguridad social en salud en Colombia,

antecedentes ginecobstétricos, edad de la menopausia, mediana del tiempo transcurrido de la menopausia, hábitos (ingesta de alcohol, sedentarismo o tabaquismo), antecedentes patológicos, variables de comportamiento sexual (sexo oral, masturbación, coito vaginal o anal y frecuencia de relaciones sexuales mensuales), tiempo de convivencia en pareja y calidad de vida a través de diversos elementos contenidos en el SF-36 y la MRS; adicionalmente, se consideró el análisis de la proporción de la severidad de la sintomatología por subgrupos de edad (40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 y ≥ 70 años) para establecer una comparación de su comportamiento por cada década de vida.

A cada una de las mujeres se le interrogó acerca de la presencia de la sintomatología del SGUM y se postuló la puntuación de la severidad de cada una, gracias a una escala subjetiva de tres grados: "Leve" (1), "Moderado" (2) y "Severo" (3); posteriormente, fueron examinadas por el ginecólogo tratante en búsqueda de signos del SGUM a fin de confirmar el diagnóstico.

Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva donde se calcularon distribuciones de promedios, frecuencia, desviaciones estándar (DE), proporciones de mujeres con la puntuación máxima y mínima, medianas y rangos. Las puntuaciones de calidad de vida se compararon a través de pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney) y con un valor de $p < 0,05$ se tomó

como valor de significancia estadística. El análisis estadístico se hizo con el paquete Epi Info.7.2.

Aspectos éticos

El estudio se consideró de riesgo mínimo, fue aprobado por el comité de ética médica de la institución participante y cumplió los requerimientos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki (20) y con la Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para investigación en salud (21). Además, se solicitó la firma del consentimiento informado de las pacientes y se garantizó la confidencialidad de la información.

Resultados

En el periodo de estudio, de las 579 mujeres pertenecientes al programa "Menopausia y Climaterio", a 471 (81,34%) se les hizo el diagnóstico de SGUM, de las cuales se incluyeron 235 participantes luego de la aleatorización.

La mediana de la edad de las mujeres fue de 51 años (rango entre 42 y 78), de las cuales, el 65,95% se encontraban en un rango de edad entre los 40 y 69 años (en la tabla 3 se describen los hallazgos de las variables sociodemográficas), el 86,49% procedían del área urbana, el 87,23% profesaban la religión cristiana y la mayoría (80,85%) pertenecían al régimen contributivo en el sistema de seguridad social en Colombia.

Tabla 3. Características sociodemográficas de las mujeres con SGUM en el Quindío, 2017-2020

Variable y categorías	n(%)
Edad: X \pm DE años	57,35 \pm 4,28
Edad de la pareja: X \pm DE años	61,48 \pm 5,72
Peso: X \pm DE kg	65,21 \pm 7,45
Talla: X \pm DE cms	159,78 \pm 4,63
IMC: X \pm DE	25,43 \pm 6,19

Raza:	
Blanca	144 (61,27%)
Indígena	17 (7,23%)
Afrocolombiana	74 (31,48%)
Estado civil:	
Casada	115 (48,93%)
Unión libre	56 (23,82%)
Soltera	35 (14,89%)
Viuda	29 (12,34%)
Ocupación:	
Ama de casa	132 (56,17%)
Empleada	81 (34,46%)
Pensionada	22 (9,36%)
Estrato socioeconómico:	
Alto	48 (20,42%)
Medio	176 (74,89%)
Bajo	11 (4,68%)
Nivel de estudios:	
Primaria	13 (5,53%)
Secundaria	78 (33,19%)
Técnicos	69 (29,36%)
Profesionales	75 (31,91%)

Fuente: elaboración propia.

En los antecedentes ginecobstétricos, la edad promedio del primer embarazo fue de $17,29 \pm 1,48$ años y la del primer parto $18,62 \pm 1,257$ años, la mediana en cantidad de partos fue de 4 (rango entre 0 y 11), la media en la edad de la menopausia fue de $49,85 \pm 6,27$ años (mínimo 39 y máximo 54 años) y la mediana en el tiempo en posmenopausia, al momento de la entrevista, fue de 12 años (rango entre 3 y 27).

Con respecto a los hábitos, el 60,42% tuvo un nivel bajo de actividad física, el 47,65% informó consumir alcohol de manera social, el 15,74% fumaba con una mediana de consumo de tres cigarrillos diarios (rango entre 1 y 8).

En los antecedentes patológicos, el 40,42% presentaban hipertensión (HTA), 36,17% dislipidemias (57,64% triglicéridos elevados,

42,35% colesterol total elevado, con un 48,23% de HDL-C bajas), 14,46% hipotiroidismo y 9,36% diabetes. El 7,23% presentaban obesidad mórbida.

Con relación a las variables de comportamiento sexual, la masturbación era una experiencia desconocida en el 87,65% de las pacientes; por su parte, el coito vaginal lo practicaban el 100%, mientras que el sexo anal fue reportado por el 13,19%, por lo menos en una ocasión en la vida. La frecuencia de relaciones sexuales mensuales arrojó una mediana de 2 (rango entre 0 y 6). El 89,78% afirmó que el sexo oral era la práctica sexual más placentera y preferida y el 58,72% aseguró tener más de 15 años de tiempo de convivencia en pareja.

Un total de 176 de las 235 participantes (74,89%) (IC95%: 40,51-95,25) presentaron sintomatología de "Moderada" a "Severa". La proporción de la sintomatología del SGUM, de "Moderada" a "Severa", por grupo etarios, mostró las siguientes prevalencias: de 40 a 49 (35,71%), de 50 a 59 (52,87%), de 60 a 69 (71,83%) y \geq 70 años (91,83%), observándose un gradiente progresivo entre la prevalencia de "Moderada" a "Severa" y el aumento de la edad.

En la tabla 4 se detalla la sintomatología referida por las pacientes. El 68,93% presentó cuatro o menos síntomas, el 17,87% cinco y el 13,19% seis o más síntomas, con una mediana de 4 (rango entre 2 y > 8), donde los síntomas vulvo-vaginales fueron los más frecuentes (67,65%).

Tabla 4. Sintomatología de las mujeres con SGUM en el Quindío, Colombia, 2017-2020

Síntomas	n (%)
Reducción de la flexibilidad de la pared vaginal	99 (42,12%)
Dispareunia	189 (80,42%)
Estrechamiento del introito	120 (51,06%)
Irritación vaginal	169 (71,91%)
Palidez vaginal	134 (57,02%)
Pérdida de las carúnculas himeneales	45 (19,14%)
Pérdida de los pliegues/arrugas vaginales	160 (68,08%)
Prolapso uretral	28 (11,91%)
Prurito (ardor, quemazón) genital	144 (61,27%)
Sequedad vaginal	203 (86,38%)
Síntomas urinarios	66 (28,08%)
Sinusorragia	78 (33,19%)
Tejido frágil	49 (20,85%)

Fuente: elaboración propia.

Cifras

- El 27,23% de las mujeres atribuyó la sintomatología del SGUM al envejecimiento y el 62,55% coincidió en que era razón suficiente para que el placer del sexo se viera perjudicado, lo cual les afectaba la relación de pareja y la calidad de vida.
- La sintomatología del SGUM interfería con el disfrute general de la vida en el 30,21% de las mujeres y en el 29,78% con la relación de pareja.
- El 24,68% manifestó un efecto negativo sobre el sueño.
- El 57,44% reportó disminución de su actividad sexual a consecuencia del malestar vaginal, razón por la cual el 54,89% evitaba la actividad sexual, con un 45,95% que sacaba todo tipo de excusas para evadir las relaciones sexuales.
- El 77,87% afirmó que su vida sexual no era satisfactoria, con un 22,97% de disminución en la autoestima.
- El 66,38% le ocultó la sequedad y el malestar vaginal a la pareja.

- El 31,91% expresó que con frecuencia debía interrumpir la actividad sexual a consecuencia de la dispareunia.
- El 44,68% había discutido, en alguna ocasión, los síntomas con su médico; sin embargo, solo el 34,46% había utilizado un tratamiento tópico local.
- El 16,17% se lamentó de que su médico nunca les hubiese interrogado o propuesto conversación sobre el tema del SGUM y, únicamente, el 21,27%, había discutido los síntomas con su pareja.

En el cuestionario SF-36, la dimensión "salud general" ($42,81 \pm 26,53$) notificó la puntuación más inferior, seguida por la "función física" ($52,17 \pm 23,89$) (tabla 5). Se encontraron diferencias por grupos de edad en las puntuaciones, siendo mayor en las menores de 50 años y menor en las mayores de 70 años ($p = 0,003$). Las dimensiones "vitalidad" y "función física" resultaron ser las más afectadas ($p = 0,001$) entre las mayores de 70 años y las mujeres con dos o más comorbilidades arrojaron un mayor deterioro en la "función física" y el "desempeño emocional".

Tabla 5. Puntuación en las dimensiones del cuestionario SF-36 en mujeres con SGUM en el Quindío, Colombia, 2017-2020

Dimensiones	Edades				Media \pm DE
	de 40 a 49	de 50 a 59	de 60 a 69	≥ 70	
Función física	75,24 \pm 27,63	61,38 \pm 31,42	50,96 \pm 18,57	41,95 \pm 21,54	57,38 \pm 24,79
Desempeño físico	78,95 \pm 39,46	62,72 \pm 37,81	53,64 \pm 28,16	46,12 \pm 17,35	60,35 \pm 30,69
Dolor corporal	74,42 \pm 13,29	65,18 \pm 15,73	51,35 \pm 17,92	42,79 \pm 18,54	58,43 \pm 16,37
Salud general	62,81 \pm 26,53	53,95 \pm 23,18	44,39 \pm 21,46	35,74 \pm 19,27	49,22 \pm 22,61
Vitalidad	75,38 \pm 24,19	67,51 \pm 21,67	61,27 \pm 19,53	59,42 \pm 27,35	65,89 \pm 23,18

Función social	86,85 ± 29,34	79,41 ± 32,17	72,34 ± 23,59	67,92 ± 41,28	76,63 ± 31,59
Desempeño emocional	81,32 ± 40,58	74,58 ± 32,91	60,74 ± 28,17	52,93 ± 29,35	67,39 ± 32,75
Salud mental	84,35 ± 28,51	71,29 ± 21,86	61,53 ± 19,75	50,21 ± 32,64	66,84 ± 25,69
Cambio de salud	79,27 ± 38,51	71,43 ± 31,82	65,84 ± 29,63	61,52 ± 37,46	69,51 ± 34,35

Fuente: elaboración propia.

Se observó que entre las mujeres con encuentros sexuales frecuentes (≥ 4 mensual), hubo una mayor calificación en todas las dimensiones del cuestionario SF-36 ($p < 0,05$); mientras que en las mujeres con menos de un encuentro sexual al mes disminuyó la puntuación significativamente ($p < 0,05$).

En la tabla 6 se describe el puntaje promedio de cada uno de los síntomas, de cada dominio y del puntaje total de la MRS por cada grupo etario.

Los síntomas que muestran mayor severidad son los del dominio urogenital, con un promedio de $5,51 \pm 2,23$ puntos, con una media de $1,84 \pm 0,74$ puntos en cada pregunta de dicho grupo de síntomas, seguido del dominio somático con $4,98 \pm 3,01$ puntos, con un promedio por pregunta de $1,24 \pm 0,75$ puntos. El dominio con menor impacto sintomático fue el psicológico, con $4,29 \pm 2,77$ puntos y un promedio de $1,07 \pm 0,69$ puntos por pregunta.

Tabla 6. Puntuación en los dominios de la escala MRS en mujeres con SGUM en el Quindío, Colombia, 2017-2020

Dominio	Síntomas	Edades				Media ± DE síntomas	Media ± DE dominios
		de 40 a 49	de 50 a 59	de 60 a 69	≥ 70		
Somático	Bochornos	1,02	1,62	1,27	0,63	$1,13 \pm 0,71$	$4,98 \pm 3,01$
	Palpitaciones	1,04	1,38	1,16	0,75	$1,08 \pm 0,53$	
	Trastornos del sueño	1,06	1,29	1,52	1,68	$1,38 \pm 0,92$	
	Molestias osteomusculares	1,08	1,17	1,49	1,83	$1,39 \pm 0,85$	

Psicológico	Depresión	0,75	0,92	1,19	1,31	1,04 ± 0,73	4,29 ± 2,77
	Irritabilidad	0,54	0,78	1,24	1,43	0,98 ± 0,58	
	Ansiedad	0,81	0,95	1,31	1,52	1,15 ± 0,64	
	Cansancio	0,69	0,83	1,42	1,54	1,12 ± 0,82	
Urogenital	Problemas sexuales	1,03	1,41	1,94	2,85	1,81 ± 0,58	5,51 ± 2,23
	Problemas de la vejiga	1,07	1,38	1,89	2,76	1,77 ± 0,76	
	Sequedad vaginal	1,15	1,68	1,97	2,94	1,93 ± 0,89	
Total							14,78 ± 8,01

Fuente: elaboración propia.

El porcentaje de mujeres con mayor severidad de los síntomas climatéricos, de acuerdo con el puntaje total de la MRS, se observó en el grupo de 50 a 59 años, con un 48,27%, a expensas del dominio somático (síntomas bochornos y palpitaciones), alcanzando un puntaje medio de $5,46 \pm 2,43$, mientras que en las mayores de 70 años la mayor severidad se detectó en el dominio urogenital, con el 38,77% y puntaje de $8,55 \pm 3,87$. En el total de la población, los síntomas severos de tipo urogenital alcanzaron el 52,34%, somático de 35,74% y psicológico de 12,34%.

La severidad de los síntomas del SGUM aumentaron, de forma significativa, con el incremento de la edad, a partir de los 60 años (OR: 2,47; IC95%: 1,65-3,87), con menos encuentros sexuales al mes (< 4) (OR: 2,31; IC95%: 1,44-3,42) y con la presencia de dos o más comorbilidades (OR: 2,04; IC95%: 1,35-3,15), mientras que disminuía con la mayor escolaridad (OR: 0,45; IC95%: 0,27-0,72).

En el análisis final, los dominios de la MRS revelan peores puntajes en las mujeres mayores de 60 años, coincidiendo con franco deterioro de la calidad de vida.

Discusión

En este estudio, para las mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM), al

evaluar la calidad de vida y las características clínicas, se determinó que en el cuestionario SF-36, la dimensión "salud general" obtuvo la puntuación más baja ($49,22 \pm 22,61$), seguida por la "función física" ($57,38 \pm 24,79$) y el "dolor corporal" ($58,43 \pm 16,37$); siendo la sequedad vaginal y los problemas sexuales los síntomas más frecuentes y de mayor intensidad. En la escala MRS, el dominio más afectado fue el urogenital, con una intensidad severa (puntuación: $5,51 \pm 2,23$); sin embargo, el puntaje total lo clasifica en la categoría de intensidad moderada ($14,78 \pm 8,01$). Las mujeres mayores de 60 años reportaron la calificación más alta, lo que se traduce en una peor calidad de vida.

Nuestros resultados son parecidos a los comunicados por otros autores, los que concluyen que el SGUM tiene un impacto negativo en la vida diaria, la sexualidad, las relaciones de pareja y la calidad de vida en general (4, 22, 23).

En la encuesta VIVA (*vaginal health: insights, views&attitudes*), en la que se utilizó un cuestionario estructurado para obtener información de 3520 mujeres en la posmenopausia, los autores encontraron que el 45% de las participantes experimentaron síntomas vaginales. El 4% de las mujeres atribuyó los síntomas a la atrofia vaginal y el 63% no reconoció la atrofia vaginal como una condición crónica. La mayoría (75%) sintió que la atrofia vaginal tenía un impacto negativo en su

vida, especialmente en la intimidad sexual (64%), relación amorosa con la pareja (32%), calidad de vida general (32%), sentirse saludable (21%) y sentirse atractiva (21%). Casi la mitad (46%) carecía de conocimientos sobre la terapia local con estrógenos (7), lo cual es consistente con la mayoría de los hallazgos de nuestro estudio.

La encuesta *Revive (real women's views of treatment options for menopausal vaginal changes in Europe)* involucró a una comunidad de mujeres en la posmenopausia en Italia, Alemania, España y el Reino Unido, con un total de 3768 participantes (edades entre 45 y 75 años), la mayoría de las mujeres experimentaban atrofia vulvar y vaginal reciente (52,8%). El síntoma predominante fue la sequedad vaginal/vulvar, de modo que casi el 80% de las participantes lo informó en todos los países. La irritación vaginal/vulvar se anunció con más frecuencia en el Reino Unido (41%), pero fue menor la tasa mensual de actividad sexual (49%) (24), demostrando el impacto negativo que tiene la atrofia vulvar y vaginal en la calidad de vida de estas mujeres, hallazgos también confirmados en nuestra investigación.

En la encuesta *Closer (clarifying vaginal atrophy's impact on sex and relationships)* se evaluó el impacto de la atrofia vaginal en los aspectos físicos, emocionales y de las relaciones sexuales entre las mujeres en posmenopausia y sus parejas masculinas; esta incluyó a 4100 mujeres (edades entre 55 y 65 años) y 4100 hombres de nueve países (Reino Unido, Italia, Canadá, Estados Unidos, Finlandia, Dinamarca, Noruega, Suecia y Francia). El 28% de las mujeres no le informó a sus parejas cuando sintieron por primera vez molestias vaginales, especialmente porque sentían que "era parte natural del envejecimiento" (52%) o por "vergüenza" (21%). Los principales efectos negativos de la atrofia vaginal consistieron en evitar la intimidad (62% de las mujeres), menos encuentros sexuales (mujeres: 58% y hombres: 6%), relaciones sexuales menos satisfactorias (mujeres: 49% y hombres: 28%) y posponer las relaciones sexuales (mujeres: 35% y hombres: 14%). El sexo doloroso y la reducción del deseo sexual se consideraron causas de evitación de la intimidad en el 55% de las mujeres y en el 46% de los hombres. La evitación de la intimidad se atribuyó al sexo doloroso (mujeres: 55% y

hombres: 61%) y en la disminución del deseo sexual de las mujeres (mujeres: 46% y hombres: 43%) (23). Los resultados muestran una clara asociación con el menoscabo de la calidad de vida, ya que se encontró una influencia negativa de la atrofia vaginal en la función sexual de las mujeres, lo cual es concordante con los resultados de nuestro estudio.

En el estudio *Genisse* (multicéntrico de corte transversal), efectuado en consultorios ginecológicos de España, se involucró a 423 mujeres posmenopáusicas (299 con diagnóstico de SGUM y 124 sin el diagnóstico) para el desarrollo de esta investigación con la ayuda del cuestionario "*day-to-day impact of vaginal aging*" (DIVA). Las puntuaciones del cuestionario fueron significativamente más altas en mujeres con diagnóstico de SGUM que en aquellas sin esta afección. Los síntomas vaginales impactaron el bienestar, el funcionamiento y la calidad de vida de las mujeres en la posmenopausia, en especial la función sexual, la autopercepción y la imagen corporal (4). Los hallazgos se alinean con los nuestros, quedando claro que la menopausia afecta todos los aspectos de la salud de la mujer y nuestra investigación es enfática en comunicar que la calidad de vida y la función sexual de las mujeres en la posmenopausia se encuentra comprometida con la aparición de los síntomas del SGUM.

A pesar de su alta prevalencia, el SGUM sigue siendo extremadamente infradiagnosticado (3, 25), en parte por la resistencia que muestran las mujeres a buscar ayuda, ya sea por vergüenza o como resultado de considerarlo como una característica normal del envejecimiento natural, sin desconocer la renuencia de los profesionales de la salud a la hora de abordar estos problemas (26-29). Se constituye necesario establecer programas de conciencia, acerca de la educación y la capacitación de este síndrome entre las mujeres en posmenopausia, a fin de evitar las catastróficas consecuencias en su calidad de vida.

La principal fortaleza de este estudio consiste en que establece una aproximación al negativo impacto del SGUM en población colombiana, en el tamaño de la muestra para el análisis de la información y en la utilización de cuestionarios validados. Como limitaciones se encuentran

que los resultados son de una sola institución, por lo tanto, únicamente se pueden inferir las conclusiones para esta comunidad, además de la reducida participación de la población afiliada al régimen subsidiado.

Conclusión

Se puede concluir que las mujeres en posmenopausia, que padecen la sintomatología relacionada con el SGUM, presentan deterioro en su calidad de vida, principalmente a expensas de los síntomas urogenitales y somáticos, siendo más severos después de los 60 años, en presencia de comorbilidades o con baja actividad sexual, los cuales influyen en la severidad. Es importante diagnosticar y determinar la sintomatología de esta incapacitante condición clínica en las mujeres mayores.

Se hace necesaria la realización de estudios sobre el pronóstico en la mujer en posmenopausia, así como la implementación de estrategias de intervención, sin olvidarse de establecer adecuadas injerencias mediante políticas de salud pública que se preocupen por aliviar los síntomas de la menopausia con el fin de conservar la calidad de vida de las mujeres mayores.

Agradecimientos

A los directivos de Hathor, Clínica Sexológica, por su apoyo, al facilitarnos el equipo de bioestadística, y al personal de enfermeras profesionales por su acompañamiento en la obtención de los datos, a través de su gestión fue posible el logro de esta investigación. A la señora Rosa Mercedes Sierra Trocha, en El Copey (Cesar), por su confianza e incondicional apoyo en nuestra formación académica.

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

El autor no tiene conflictos de interés.

Referencias

- [1] Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–8. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>
- [2] Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, *et al.* Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):704–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>
- [3] Espitia De La Hoz FJ. Prevalence of genitourinary syndrome of menopause and impact on sexuality of women in Quindío (Colombia), 2013–2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2018;69(4):249–5. <https://doi.org/10.18597/rcog.3111>
- [4] Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, *et al.* Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. *The GENISSE study*. *Climacteric*. 2018;21(2):167–73. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921>
- [5] Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40–4. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001>
- [6] Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–22. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>
- [7] Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36–44. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.647840>

- [8] Kim HK, Kang SY, Chung YJ, Kim JH, Kim MR. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med.* 2015;21(2):65-71. <https://doi.org/10.6118/jmm.2015.21.2.65>
- [9] Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc).* 1995;104(20):771-6.
- [10] Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, *et al.* The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:45. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-45>
- [11] Lugo LH, García H, Gómez C. Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud SF-36 en Medellín, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2006;24(2):37-50.
- [12] Monterrosa-Castro A, Paternina-Cacedo AJ, Herazo-Acevedo E, Oviedo-Acevedo HC, Campo-Arias A. Utilidad de menopause rating scale (MRS) en indígenas colombianas en climaterio. *Duazary.* 2017;14(1):8-15. <https://doi.org/10.21676/2389783X.1737>
- [13] McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31(3):247-63. <https://doi.org/10.1097/00005650-199303000-00006>
- [14] Ferrer M, Alonso J. The use of the Short Form (SF)-36 questionnaire for older adults. *Age Ageing.* 1998;27(6):755-6. <https://doi.org/10.1093/ageing/27.6.755>
- [15] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83. <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>
- [16] Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP. Evaluation der klimakterischen Beschwerden (Menopause Rating Scale [MRS]) [Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale)]. *Zentralbl Gynakol.* 1994;116(1):16-23.
- [17] Metintas S, Arýkan I, Kalyoncu C, Ozalp S. Menopause Rating Scale as a screening tool in rural Turkey. *Rural Remote Health.* 2010;10(1):1230. <https://doi.org/10.22605/RRH1230>
- [18] Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HP. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:67. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-67>
- [19] Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:28. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-28>
- [20] World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Med Assoc.* 2015;310(20):2013-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- [21] Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Constitución Política de Colombia. 1993:1-12. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
- [22] Pinkerton JV, Bushmakin AG, Komm BS, Abraham L. Relationship between changes in vulvar-vaginal atrophy and changes in sexual functioning. *Maturitas.* 2017;100:57-63. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.03.315>

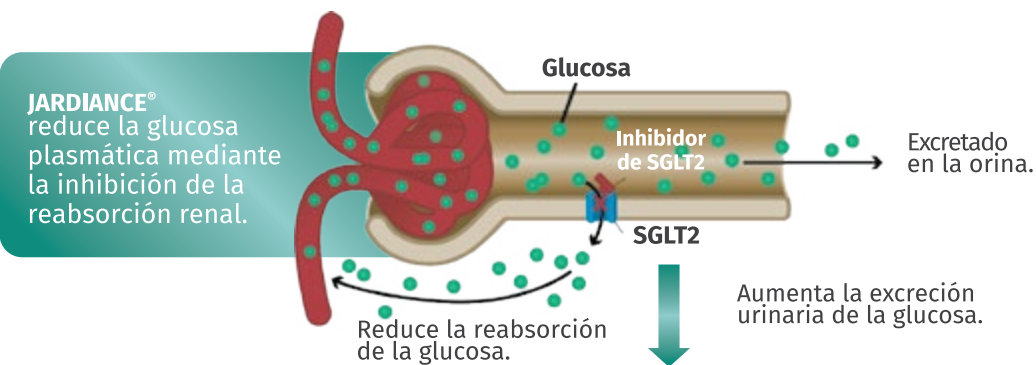
- [23] Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10(9):2232-41. <https://doi.org/10.1111/jsm.12235>
- [24] Nappi RE, Palacios S, Particco M, Panay N. The REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey in Europe: Country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs. *Maturitas*. 2016;91:81-90. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.010>
- [25] Espitia De La Hoz FJ, Orozco-Gallego H. Estriol vs. estrógenos conjugados de origen equino en el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia. *Ginecol obstet Méx.* 2018;86(2):117-26. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i2.1881>
- [26] Espitia De La Hoz FJ. Efecto del Triticum Vulgare intravaginal, en el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia, en mujeres del Quindío, 2017-2019. *Rev Cienc Bioméd.* 2021;10(3):152-62. <https://doi.org/10.32997/rcb-2021-3497>
- [27] Briggs P. Genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health.* 2020;26(2):111-4. <https://doi.org/10.1177/2053369119884144>
- [28] Ojha N, Bista KD, Bajracharya S, Katuwal N. Genitourinary Syndrome of Menopause among Postmenopausal Women in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *J Nepal Med Assoc.* 2022 febr. 15;60(246):126-31. <https://doi.org/10.31729/jnma.7237>
- [29] Espitia De La Hoz FJ. Tratamiento no hormonal del síndrome genitourinario de la menopausia. *Arch Med (Manizales).* 2021;21(2):509-22. <https://doi.org/10.30554/archmed.21.2.3996.2021>

Jardiance®
(empagliflozina)*

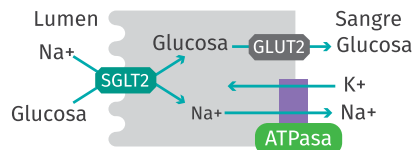
Jardiance Duo®
(empagliflozina/metformina HCl)*

LOGRE MÁS en sus pacientes con JARDIANCE®

JARDIANCE® reduce el exceso de glucosa e incrementa la excreción de sodio ^{1, 5, 6}.



Con la proteína transportadora de SGLT2 bloqueada, se excretan la glucosa y el sodio.



Para sus pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida.

54%

RRR DE NECESIDAD DE INICIO DE INSULINA ⁴

JARDIANCE® redujo la necesidad de inicio de una terapia de insulina ⁴.

HR=0,40; CI 95%: 0,39-0,54; P<0,001⁴

57%

RRR DE NECESIDAD DE AUMENTOS IMPORTANTES ^{5, 6}

JARDIANCE® redujo la necesidad de realizar aumentos importantes en la dosis de insulina ⁴.

HR=0,43; CI 95%: 0,37-0,49; P<0,001⁴

CONOCE MÁS



Le invitamos a registrarse a Conectados, la comunidad científica de Boehringer Ingelheim. El sitio web está destinado exclusivamente a los profesionales de la salud.

Escanee este código QR para ver la información de seguridad del (los) producto(s):



Jardiance®



Jardiance Duo®

NOTAS: § Un aumento importante del uso de insulina se definió como un incremento >20% ⁴. † Además de reducir el riesgo de muerte CV cuando se administró sumado al tratamiento estándar, JARDIANCE® también redujo la glucemia. Asimismo, JARDIANCE® demostró una reducción del peso corporal y de la presión arterial. JARDIANCE® no está indicado para el descenso de peso ni para la reducción de la presión arterial ¹. ‡ La muerte CV fue parte del criterio de valoración primario compuesto, el 3-P MACE, en el estudio EMPA-REG OUTCOME®, y se logró una RRR del 38% en la muerte CV en la población total de EMPA-REG OUTCOME® para el lapso de duración del estudio (HR=0,62; CI 95%: 0,49-0,77; p<0,001). No hubo ninguna diferencia significativa entre el grupo de placebo y el grupo de JARDIANCE® en términos de IM 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) ^{1, 5}.











REFERENCIAS: 1. Información para prescribir de Jardiance® y Jardiance® Duo en Colombia. 2. Jabbour SA. SGLT2 inhibitors to control glycaemia in type 2 diabetes mellitus: a new approach to an old problem. *Postgrad Med*, 2014;126(1):111-117. 3. Chao EC. SGLT-2 inhibitors: a new mechanism for glycaemic control. *Clin Diabetes*, 2014;32(1):4-11. 4. Varughananthan M. Empagliflozin delays need for insulin initiation in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: findings from EMPA-REG OUTCOME. *ADA 2020 abstract 30-OR-5*. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373(22):2117-2128.

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: (+601) 319 91 00, e-mail: medfora.co@boehringer-ingelheim.com Dirección: Carrera 11 No. 84A-09 Piso 5, Bogotá D.C., Colombia. Código: MPR-CO-100139.

Boehringer Ingelheim

Artículo original

Factores asociados a la reganancia de peso clínicamente significativa en pacientes tratados con cirugía bariátrica

Diana Cristina Henao Carrillo  ^{1,2}, Ana María Gómez ^{1,2}, Oscar M Muñoz ^{1,3}, Claudia Rubio ²,
Natalia Rodríguez ¹, Valentina Ursida ¹, Ana Milena Forero ⁴, Fabio Pinzón ⁵, Rami Mikler ⁵

¹Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

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

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

⁴Departamento de Nutrición, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

⁵Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Henao-Carrillo DC, Gómez AM, Muñoz OM, Rubio C, Rodríguez N, Ursida V, *et al.* Factores asociados a la reganancia de peso clínicamente significativa en pacientes tratados con cirugía bariátrica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e760. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.760>

Recibido: 04/Julio/2022

Aceptado: 21/Noviembre/2022

Publicado: 31/Enero/2023

Resumen

Contexto: la cirugía bariátrica permite una pérdida de peso sostenible, sin embargo, entre el 15% y el 35% de estos pacientes presentan reganancia de peso asociada a desenlaces clínicos adversos.


Objetivo: describir los factores asociados a la reganancia de peso en una cohorte de pacientes manejados en una clínica de obesidad.

Metodología: se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se definió "caso" como el paciente que presentó ganancia $\geq 10\%$ de peso respecto al mínimo posoperatorio en al menos un control entre el segundo y el décimo año de seguimiento, y "control" como todo aquel paciente que no cumplió dicho criterio. Se evaluaron variables clínicas, antropométricas, quirúrgicas y hábitos de vida, y se evaluó la asociación entre cada una de las variables consideradas como factor de riesgo mediante un análisis univariado y multivariado.

Resultados: se incluyó a 154 pacientes: 31 casos y 123 controles. En el análisis multivariado, los factores que se asociaron a la reganancia de peso fueron IMC prequirúrgico > 40 kg/m² (OR 3,02; IC95% 1,08–8,46, $p = 0,035$), actividad física moderada a intensa (OR 6,07; IC95% 1,23–29,8; $p = 0,026$) y trastorno de ansiedad (OR 5,50; 1,71–17,6; $p = 0,004$). Factores como pérdida de peso prequirúrgica (OR 0,84, IC95% 0,74–0,98; $p = 0,021$) y dieta < 1200 calorías (OR 0,36; IC95% 0,13–1,00; $p = 0,050$) disminuyeron el riesgo de reganancia.

Destacados

- Identificar la reganancia de peso en pacientes tratados con cirugía bariátrica es crucial.
- Reganancia de peso $> 10\%$ se asocia a recurrencia de diabetes mellitus tipo 2, deterioro de la calidad de vida y disminución de la satisfacción con respecto a la cirugía.
- Identificar los factores asociados a la reganancia de peso en pacientes tratados con cirugía bariátrica podría favorecer la detección y la intervención temprana.
- Perder peso antes de la cirugía y mantener adherencia al plan dietario se asocia a una menor probabilidad de reganancia de peso.

 **Correspondencia:** Diana Cristina Henao Carrillo, carrera 7 #40-62, Bogotá, Colombia.
Correo-e: d-henao@javeriana.edu.co

Conclusiones: el 25% de los pacientes presentan reganancia de peso, de dos a diez años después de la cirugía bariátrica. Factores pre y posquirúrgicos se asociaron a la reganancia de peso, sugiriendo la importancia del seguimiento multidisciplinario a largo plazo en pacientes tratados con cirugía.

Palabras clave: cirugía bariátrica, dieta, ejercicio físico, enfermedad crónica, factores de riesgo, índice de masa corporal, obesidad, pérdida de peso, recurrencia, riesgo.

Factors associated with clinically significant weight gain in patients treated with bariatric surgery

Abstract

Background: Bariatric surgery allows sustainable weight loss, however, between 15–35% of these patients present weight gain, associated with adverse clinical outcomes.

Purpose: to describe the factors associated with weight gain in a cohort of patients managed in an obesity clinic.

Methodology: A case-control study nested in a cohort was conducted. A case was defined as the patient who presented a weight gain of $\geq 10\%$ with respect to the minimum postoperative weight in at least one control between the second and tenth year of follow-up, and control as any patient who did not meet said criteria. Clinical, anthropometric, surgical variables and life habits were evaluated. The association between each of the variables considered as a risk factor was evaluated through a univariate and multivariate analysis.

Results: 154 patients were included. 31 cases and 123 control cases. In the multivariate analysis, the factors associated with weight gain were pre-surgical BMI $>40\text{kg/m}^2$ (OR 3.02; 95%CI 1.08–8.46, $p=0.035$), moderate to intense physical activity (OR 6.07; 95%CI 1.23–29.8; $p=0.026$) and anxiety disorder (OR 5.50; 1.71–17.6; $p=0.004$). Factors such as pre-surgical weight loss (OR 0.84, 95% CI 0.74–0.98; $p=0.021$) and diet <1200 calories (OR 0.36; 95% CI 0.13–1.00; $p=0.050$) decreased the risk of regrowth.

Conclusions: 25% of patients present weight gain two to ten years after bariatric surgery. Pre- and post-surgical factors were associated with weight gain, suggesting the importance of long-term multidisciplinary follow-up in patients treated with surgery.

Keywords: Bariatric Surgery, Body Mass Index, Chronic Disease, Diet, Exercise, Obesity, Recurrence, Risk, Risk Factors, Weight Loss.

Highlights

- It is crucial to identify weight regain in patients treated with bariatric surgery.
- Weight regain $>10\%$ is associated with recurrence of DM2, impaired quality of life, and decreased satisfaction with surgery.
- Identifying the factors associated with weight regain in patients treated with bariatric surgery could favor early detection and intervention.
- Losing weight before surgery and maintaining adherence to the diet plan is associated with a lower probability of regaining weight.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial con alta prevalencia a nivel mundial, la cual se asocia a un mayor riesgo de padecer diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia, apnea del sueño, enfermedad coronaria, deterioro de la calidad de vida e incremento de la mortalidad (1). Son pilares del tratamiento la dieta, la actividad física y, en casos severos, la cirugía bariátrica, la cual permite una pérdida de peso sostenible

de alrededor de 33% respecto al peso inicial; sin embargo, del 15% al 35% de estos pacientes presentan reganancia de peso después de un periodo de dos a cinco años (2, 3), lo cual se asocia a la reaparición de comorbilidades (4–7), como la progresión de hipertensión y DM2, además del deterioro de la calidad de vida, la disminución de la satisfacción con la cirugía y el incremento de costos (4).

En pacientes posoperatorios de cirugía bariátrica, se define como reganancia de peso

al aumento progresivo del mismo que ocurre posterior a una pérdida inicial exitosa (porcentaje de pérdida de peso total > 20%) (8). Existen diferentes métodos y puntos de corte para cuantificar los cambios de peso reportados en la literatura (8, 9). Durante el seguimiento a largo plazo de esta población, se ha descrito que la reganancia de peso > 10% tiene un impacto con resultados clínicos tales como resolución o recurrencia de comorbilidades como DM2, deterioro de la calidad de vida y disminución de la satisfacción del paciente con respecto a la cirugía (3), por esta razón, el consenso de la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica del 2022 incluyó este punto de corte dentro de las definiciones de reganancia de peso (10).

Se han descrito diferentes factores asociados a la reganancia de peso, entre ellos: desórdenes en la conducta alimentaria, no adherencia al plan nutricional, falta de actividad física, medicamentos, factores metabólicos, raciales, quirúrgicos y anatómicos (4, 5, 8). Una cohorte de seguimiento a 10 años de pacientes en posoperatorio de cirugía bariátrica mostró que el patrón de pérdida de peso es diferente en población latinoamericana y el riesgo de reganancia de peso es mayor comparado con la población caucásica (11).

Si bien identificar la reganancia de peso es crucial, su detección es limitada por un seguimiento a largo plazo inadecuado e incompleto (12), y dadas las diferencias étnicas y raciales en dieta y conducta alimentaria, es importante identificar cuáles son los factores que se asocian a la reganancia de peso clínicamente significativa en pacientes tratados con cirugía bariátrica en las diferentes regiones. El objetivo de este estudio es identificar los factores asociados a la reganancia de peso a largo plazo $\geq 10\%$, en una cohorte de pacientes llevados a cirugía bariátrica y en seguimiento multidisciplinario por una clínica de obesidad de alta complejidad en Colombia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, incluyendo todos los adultos mayores de 18 años llevados a cirugía bariátrica en el Hospital Universitario San Ignacio, en el periodo comprendido desde julio del 2011

hasta julio del 2020. Se excluyeron pacientes con antecedentes de complicaciones quirúrgicas en el posoperatorio inmediato, pacientes en embarazo, con neoplasias activas, tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min/1,73m², cirrosis hepática CHILD C o falla hepática, antecedente de alcoholismo o farmacodependencia y aquellos que no tuvieran al menos dos años de seguimiento por la clínica de obesidad. El estudio contó con autorización del comité de ética del Hospital Universitario San Ignacio.

Los datos demográficos basales, el tipo de cirugía, las comorbilidades y las características clínicas, como el peso y el índice de masa corporal (IMC) preoperatorio, se consignaron de forma sistemática en las historias clínicas y la información se recolectó en un formato estandarizado. El seguimiento durante el primer año se realizó a los 3, 6, 9 y 12 meses por un equipo multidisciplinario que incluyó: cirujano bariátrico, nutricionista y endocrinólogo, donde se realiza antropometría completa, refuerzo de recomendaciones dietarias, seguimiento de patologías crónicas y formulación de suplencias. Posteriormente, se realizaron mediciones de peso anualmente hasta el décimo año. A todos los pacientes se les prescribió un suplemento de proteínas, micronutrientes y vitamina D durante el primer año, manteniendo la suplementación con vitamina D y micronutrientes indefinidamente.

El análisis detallado de los hábitos de vida se basó en cuestionarios realizados 12 meses después de la cirugía. Se clasificó la actividad física como adecuada si se realizaba con intensidad moderada \geq cinco días a la semana, de intensidad vigorosa \geq tres días a la semana o una combinación de intensidad moderada y vigorosa entre tres y cinco días a la semana, con un tiempo total mínimo de 200 minutos por semana. Los pacientes que asistieron al menos a dos consultas de nutrición al año se clasificaron como adherentes al seguimiento nutricional. La adherencia a la dieta se definió como un consumo \leq 1200 calorías por día y se evaluó mediante cuestionarios de recordación de 24 horas en cada visita. Se definió "cumplimiento de los controles de nutrición" a la asistencia de, al menos, dos consultas anuales. El cálculo de gramos de alcohol se realizó con la fórmula diseñada por la OMS (13).

Se definió como "caso" al paciente con ganancia $\geq 10\%$ del peso respecto al mínimo posoperatorio, en al menos un control realizado entre el segundo y el décimo año de seguimiento, y se definió como control a toda aquella persona sin esta característica. Se analizaron las variables continuas como media y desviación estándar, considerando que se cumplió el supuesto de normalidad y se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar dicho supuesto. Las variables categóricas se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas y se utilizó, inicialmente, un análisis de regresión logística univariado y, posteriormente, un análisis multivariado para identificar los factores de riesgo independientes para reganancia de peso $\geq 10\%$ (variable dependiente). En dicho modelo se incluyeron: la pérdida de peso preoperatoria, la actividad física posterior a la cirugía, el seguimiento por nutrición, la adherencia a la dieta y la ansiedad, considerando que fueron significativas en el análisis univariado y que se han reportado como factores significativos en estudios previos. La selección del modelo final se realizó mediante metodología *stepwise forward*, incluyendo aquellas con p valor $< 0,05$. Todos los análisis se hicieron con el *software* Stata (Stata Statistical Software: Release 16, StataCorp LLC, College Station, Estados Unidos).

Resultados

De 243 pacientes llevados a cirugía bariátrica, 88 fueron excluidos por seguimiento

menor a dos años y una por embarazo. Se incluyeron finalmente 154 pacientes para el análisis. 31 pacientes cumplieron el criterio de casos y 123 fueron clasificados como controles. El promedio del tiempo de seguimiento fue de $44,5 \pm 27,7$ meses. 90,3% de los casos de reganancia de peso eran mujeres con edad promedio de $53,5 \pm 12,7$ años. Las comorbilidades más frecuentes en este grupo fueron hígado graso (45,2%) y dislipidemia (45,2%). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y comorbilidades al comparar con el grupo de control, datos antropométricos prequirúrgicos y tipo de cirugía bariátrica, sin embargo, la pérdida de peso previo a la cirugía fue menor en el grupo de casos comparado con el grupo control ($3,71 \pm 3,5$ kg vs. $5,88 \pm 4,1$ kg, $p = 0,001$) (tabla 1).

En el grupo de casos, la adherencia al plan alimentario fue menor (25,8% vs. 56,9%, $p = 0,002$), al igual que el cumplimiento de los controles por nutrición (58,1 vs. 75,6, $p = 0,05$) (tabla 2). La duración y la frecuencia de la actividad física fue similar para ambos grupos, sin embargo, el porcentaje de pacientes que realizaban actividad física moderada a intensa fue mayor en el grupo de casos comparado con el grupo de control (93,3% vs. 71,2%, $p = 0,01$). Durante el seguimiento, el porcentaje de pacientes con trastorno de ansiedad (27,6% vs. 12,2%, $p = 0,005$) y atracones (3,3% vs. 0%, $p = 0,04$) fueron más frecuentes en el grupo con reganancia de peso (tabla 2).

Tabla 1. Características basales de los pacientes con (casos) y sin (controles) reganancia de peso

	Casos n = 31		Controles n = 123		p-valor
Edad en años, mean (SD)	53,7	(12,7)	52,1	(12,9)	0,61
Sexo femenino, n (%)	28	(90,3)	104	(84,6)	0,41
Antropometría inicial, promedio (DE)					
Peso inicial en kg	105,8	(13,6)	102,3	(14,4)	0,22
Índice de masa corporal, kg/m ²	42,6	(4,9)	40,9	(5,2)	0,10
Perímetro de cintura, centímetros	127,3	(9,6)	123,4	(13,7)	0,14
Comorbilidades, n (%)					
Dislipidemia	14	(45,2)	66	(53,6)	0,39
NASH	14	(45,2)	64	(52)	0,49
Hipertensión	12	(38,7)	61	(49,6)	0,27
Apnea obstructiva del sueño					
Leve (IAH 5–14,9 eventos por hora)	8	(25,8)	25	(20,3)	0,34
Moderada (IAH 5–14,9 eventos por hora)	3	(9,7)	19	(15,4)	
Severa (IAH ≥ 30 eventos por hora)	8	(25,8)	47	(38,2)	
Diabetes tipo 2	7	(22,6)	39	(31,7)	0,32
Enfermedad coronaria	0		2	(1,6)	0,47
Estudios iniciales					
HbA1c, % (SD)	6,06	(0,8)	6,27	(1,4)	0,51
Glicemia, mg/dl (SD)	98,3	(15,9)	104	(21,4)	0,19
Colesterol total, mg/dl (SD)	199,2	(32,9)	192,4	(48)	0,43
LDL, mg/dl (SD)	113,9	(32,9)	113,8	(38,6)	0,99
HDL, mg/dl (SD)	50,4	(15,7)	45,3	(11,7)	0,07
Triglicéridos, mg/dl (SD)	174,7	(88)	164,1	(68,1)	0,50
Tipo de cirugía					
RYGB, n (%)	18	(58,1)	76	(61,8)	0,82
Manga, n (%)	10	(32,3)	39	(31,7)	
MiniBypass, n (%)	3	(9,7)	8	(6,5)	

Notas aclaratorias: A1c: hemoglobina glicosilada; IAH: índice de apnea-hipopnea; DE: desviación estándar; %TWL: porcentaje de pérdida de peso total; %EWL: porcentaje de exceso de peso perdido; Kg: kilogramos; kg/m²: kilogramos/metros cuadrados; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; BGYR: *bypass* gástrico laparoscópico en Y de Roux.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Características identificadas durante el seguimiento de los pacientes con (casos) y sin (controles) reganancia de peso

	Casos n = 31		Controles n = 123		p-valor
Peso perdido antes de la cirugía	3,71	(3,5)	5,88	(4,1)	0,001
Actividad física posterior a la cirugía					
> 30 minutos/día, n (%)	23	(76,4)	80	(66,1)	0,27
> 5 días/semana, n (%)	8	(28,6)	47	(38,8)	0,31
Moderado a intenso, n (%)	28	(93,3)	84	(71,2)	0,01
Seguimiento por nutrición	18	(58,1)	93	(75,6)	0,05
Adherencia a dieta (< 1200 calorías)	8	(25,8)	70	(56,9)	0,002
Depresión	1	(3,3)	9	(7,3)	0,43
Ansiedad	10	(27,6)	15	(12,2)	0,005
Atracones	1	(3,3)	0		0,04
Suplementación completa*	20	(66,7)	92	(74,8)	0,37
Medicamentos asociados a la ganancia de peso	9	(30)	27	(21,9)	0,35
Consumo de alcohol ≥ 25 gramos después de la cirugía, n (%)	3	(10,3)	12	(10,3)	1

Notas aclaratorias: *multivitamínico, sulfato ferroso, carbonato de calcio y vitamina D.

Fuente: elaboración propia.

El análisis de los factores asociados a la reganancia de peso se reportan en la tabla 3. En el análisis multivariado se encontró que por cada kilo de peso perdido antes de la cirugía, la probabilidad de reganancia de peso posoperatoria se reduce en 16% (OR 0,84, IC95% 0,74–0,98; p = 0,021) y mantener una ingesta calórica menor a 1200 k/calorías reduce la probabilidad de este desenlace

en un 64% (OR 0,36; IC95% 0,13–1,00; p = 0,050). El IMC > 40 kg/m² en el prequirúrgico (OR 3,02; IC95% 1,08–8,46, p = 0,035), la actividad física de moderada a intensa (OR 6,07; IC95% 1,23–29,8; p = 0,026) y la presencia de trastorno de ansiedad (OR 5,50; 1,71–17,6; p = 0,004) se asociaron con un incremento de la probabilidad de reganancia de peso.

Tabla 3. Factores asociados a la reganancia de peso de dos a diez años después de la cirugía bariátrica

Variable	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC95%	P	OR	95%	P
Pérdida de peso antes de la cirugía, kg	0,85	0,75–0,96	0,013	0,84	0,74–0,98	0,021
IMC antes cirugía > 40 kg/m ²	2,4	1,02–5,63	0,044	3,02	1,08–8,46	0,035
Actividad física adecuada*	5,6	1,27–25,1	0,022	6,07	1,23–29,8	0,026
Seguimiento por nutrición**	0,44	0,19–1,01	0,055			
Adherencia a dieta (< 1200 calorías)	0,26	0,10–0,63	0,003	0,36	0,13–1,00	0,050
Ansiedad	3,42	1,35–8,66	0,009	5,50	1,71–17,6	0,004

Notas aclaratorias: *Intensidad moderada \geq cinco días a la semana, intensidad vigorosa \geq tres días a la semana o una combinación de intensidad moderada y vigorosa entre tres y cinco días a la semana, con un tiempo total mínimo de 200 minutos por semana. **Al menos dos consultas de nutrición al año.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El porcentaje de pacientes con reganancia de peso es variable y el riesgo de presentar reganancia se incrementa a mayor tiempo de seguimiento (5). Se ha reportado que entre el 10% y el 20% del peso máximo perdido después de la cirugía se recupera cuando se sigue a los pacientes durante seis años o más (14, 15). Un metaanálisis de los estudios con seguimiento mayor a siete años estimó que la recuperación de peso era del 27,8%, con un rango entre el 14% y el 37% (14, 15).

Una revisión sistemática, que incluyó 32 estudios que informaron resultados de peso en 7391 pacientes con *bypass* en Y-Roux y 5872 con manga gástrica, reportó que el 17,6% tuvo una reganancia de peso \geq 10%, es decir, que al menos 1 de cada 6 pacientes después de la cirugía bariátrica presentó ganancia de peso significativa (3). En esta cohorte, a pesar del seguimiento multidisciplinario, la reganancia clínicamente significativa de peso se presentó en el 20% de los pacientes. Adicionalmente, encontramos

factores clínicos que se asocian a una menor probabilidad de reganancia de peso como el peso perdido previo a la cirugía o la adherencia a una dieta estricta y otros que se asocian a una mayor probabilidad de este desenlace, como el IMC > 40 kg/m² prequirúrgico, el trastorno de ansiedad y la actividad física de moderada a intensa.

Pocos estudios han evaluado los predictores preoperatorios asociados a la reganancia de peso posterior a la cirugía bariátrica (8). Se ha descrito la asociación entre pérdida de peso prequirúrgico y la disminución de la mortalidad 30 días posoperatorio (16), sin embargo, su impacto en la reganancia de peso poscirugía bariátrica no es claro (17). En este estudio se encontró que por cada kilo de peso perdido antes de la cirugía, la probabilidad de reganancia de peso después de la operación se reduce casi en un 15%. Eng *et al.* (17) reportaron que no hay beneficios en la pérdida del 5% del peso prequirúrgico a largo plazo ni en %TWL a los 24 meses, ni en las tasas de complicaciones o los reingresos cuando se retrasa la cirugía más

de seis meses, las diferencias en los resultados entre los estudios pueden estar asociadas a que los pacientes de esta cohorte fueron llevados a cirugía en un menor tiempo.

Estudios previos han reportado que el IMC inicial es un predictor de reganancia de peso (8, 15, 18). Ochner *et al.* (18) reportaron que al menos el 80% de los pacientes con IMC mayor de 40 kg/m² tratados con manga gástrica presentan reganancia de peso dos años después de la operación. Nuestros datos son compatibles con estos hallazgos, encontrando que el riesgo de reganancia de peso es tres veces mayor en los pacientes con un alto IMC prequirúrgico. La relación entre la pérdida de peso preoperatoria y la reganancia de peso puede estar relacionada con la disminución del IMC prequirúrgico.

Chou *et al.* (19) no encontraron diferencias entre la ingesta calórica en 40 pacientes asiáticos con reganancia de peso > 25% con respecto al nadir posterior a cinco años después de la operación de manga gástrica. Athanasiadis *et al.* (3) realizaron una revisión sistemática que incluyó estudios con población latinoamericana, en la cual no encontraron una asociación entre la reganancia de peso posterior a la cirugía bariátrica y la ingesta calórica. Aunque no se puede realizar una comparación debido al uso de diferentes definiciones de reganancia de peso, la ingesta calórica promedio de los estudios incluidos fue de 1440,6 ± 558,5 kilocalorías/día, mayor a la evaluada en nuestra población. En este estudio, los pacientes con ingesta calórica menor a 1200 kilocalorías/día redujeron la probabilidad de reganar peso en un 64%, sugiriendo que mantener una restricción calórica estricta limita la reganancia de peso en pacientes tratados con cirugía bariátrica, sin embargo, se requieren estudios adicionales.

La actividad física está asociada a una reducción de peso después de la cirugía bariátrica, sin embargo, en estudios previos se ha reportado que solo entre el 10% y el 24% de los pacientes tratados con cirugía bariátrica cumplen las recomendaciones de actividad física (8). A diferencia de lo reportado, en este estudio la actividad física de moderada a intensa se asoció con reganancia de peso. Al evaluar la

actividad física en el grupo con reganancia, el 76% cumplió con la duración y solo el 28% cumplió con la frecuencia recomendada de actividad física por guías internacionales (20), por lo cual, la actividad física, a pesar de su intensidad, fue insuficiente para este grupo, favoreciendo la reganancia de peso. Adicionalmente, los datos de actividad física fueron autorreportados por los pacientes y los estudios previos han descrito que la percepción de actividad física era mayor después de la cirugía bariátrica, sin embargo, cuando se realizaba la medición objetiva hasta el 29% de los pacientes eran menos activos después de la cirugía al compararse con el periodo preoperatorio (8, 21). Finalmente, la ganancia de peso asociada al ejercicio de intensidad de moderada a intensa podría estar relacionada con el aumento del porcentaje de masa muscular, pero lastimosamente no contamos con los datos de composición corporal para hacer dicho análisis en este estudio.

En el presente estudio, el trastorno depresivo fue más frecuente en el grupo control, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, por el contrario, el trastorno de ansiedad sí se asoció a la reganancia de peso. Cardoso *et al.* describieron que trastornos como la depresión, la ansiedad y el trastorno por atracones se relacionaban con reganancia ≥ 20% de peso en pacientes con seguimiento mayor a 24 meses después de la cirugía bariátrica (22). Se propone que estos trastornos de la salud mental se asocien a reganancia de peso al limitar la motivación y la adherencia a la dieta (3, 4).

Son fortalezas de este estudio el seguimiento a largo plazo por la clínica de obesidad de alta complejidad. Asimismo, se registraron y analizaron factores bioquímicos y clínicos como la dieta, el ejercicio (tiempo, intensidad y frecuencia) y el consumo de alcohol.

Resulta una limitación para este estudio la falta de una definición estandarizada para definir reganancia de peso, lo que limita la comparación de nuestros hallazgos con la evidencia disponible, sin embargo, se utilizó una definición con relevancia en desenlaces clínicos. Finalmente, es una limitación importante que no tuvimos los datos de composición corporal disponibles para

identificar qué tan importante era la ganancia de masa muscular en la ganancia de peso, por lo que se requerirán estudios adicionales que nos permitan evaluar este factor.

Conclusión

En pacientes colombianos en seguimiento multidisciplinario, cerca de un 20% de ellos presentaron reganancia de peso, entre dos y diez años después de la cirugía bariátrica. El peso perdido previo a la cirugía y la adherencia a una dieta estricta durante el seguimiento se asociaron a una menor probabilidad de reganancia de peso. Otros factores como IMC > 40 kg/m² preoperatorio, trastorno de ansiedad y actividad física de moderada a intensa se asociaron a una mayor probabilidad de reganancia de peso. Se debe tener en consideración que identificar tempranamente estos factores puede permitir ajustes en el manejo que nos dejen minimizar los desenlaces clínicos adversos.

Financiación

Los autores declaran que no se recibió ninguna fuente de financiación para la elaboración de este trabajo.

Conflictos de interés

Diana C. Henao reportó honorarios como conferencista de Novo Nordisk, Abbott y Medtronic. Ana M. Gómez informó honorarios como conferencista de NovoNordisk, Elli Lilly, Boeringher Ingelheim, Abbott y Medtronic. No se informan otros posibles conflictos de interés.

Referencias

- [1] Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *N Engl J Med.* 2022 febr.;386(8):768–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032804>
- [2] King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *JAMA.* 2018 oct.;320(15):1560–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14433>
- [3] Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2021 ag.;35(8):4069–84. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08329-w>
- [4] Istfan NW, Lipartia M, Anderson WA, Hess DT, Apovian CM. Approach to the Patient: Management of the Post-Bariatric Surgery Patient with Weight Regain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):251–63. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa702>
- [5] Lins-Bastos EC, Gusmão-Barbosa EM, Silvia-Soriano GM, dos Santos EA, Lima-Vasconcelos SM. Determinants of weight regain after bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(supl. 1):26–32. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202013000600007>
- [6] Campos JM, Lins DC, Silva LB, Araujo-Junior JG, Zeve JL, Ferraz A. Metabolic surgery, weight regain and diabetes re-emergence. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(supl. 1):57–62. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202013000600013>
- [7] Nguyen D, Dip F, Huaco JA, Moon R, Ahmad H, LoMenzo E, *et al.* Outcomes of Revisional Treatment Modalities in Non-Complicated Roux-En-Y Gastric Bypass Patients with Weight Regain. *Obes Surg.* 2015;25(5):928–34. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1615-9>
- [8] El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps—a Scoping Review. *Obes Surg.* 2021 abr.;31(4):1755–66. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05160-5>
- [9] Kim TY, Kim S, Schafer AL. Medical Management of the Postoperative Bariatric Surgery Patient. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Dhatariya K, *et al.* (ed.). Obesity and Dyslipidemia. South Dartmouth; 2000.
- [10] Majid SF, Davis MJ, Ajmal S, Podkameni D, Jain–Spangler K, Guerron AD, *et al.* Current state of the definition and terminology related to weight recurrence after metabolic surgery: review by the POWER Task Force of the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022 jul.;18(7):957–63. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.04.012>
- [11] Thomas DD, Anderson WA, Apovian CM, Hess DT, Yu L, Velazquez A, *et al.* Weight Recidivism After Roux–en–Y Gastric Bypass Surgery: An 11–Year Experience in a Multiethnic Medical Center. *Obesity (Silver Spring).* 2019 febr.;27(2):217–25. <https://doi.org/10.1002/oby.22360>
- [12] Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, *et al.* Seven–Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018 my.;153(5):427–34. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.5025>
- [13] Stockwell T, Chikritzhs T, Holder H, Single E, Elena M, Jernigan D, *et al.* International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Harm. World Heal Organ [Internet]. 2000;1–193. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66529/1/WHO_MSD_MSB_00.4.pdf
- [14] Clapp B, Wynn M, Martyn C, Foster C, O’Dell M, Tyroch A. Long term (7 or more years) outcomes of the sleeve gastrectomy: a meta–analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 jun.;14(6):741–7. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.02.027>
- [15] Yu Y, Klem M, Kalarchian MA, Ji M, Burke LE. Predictors of weight regain after sleeve gastrectomy: an integrative review. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 jun.;15(6):995–1005. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.02.009>
- [16] Sun Y, Liu B, Smith JK, Correia ML, Jones DL, Zhu Z, *et al.* Association of Preoperative Body Weight and Weight Loss With Risk of Death After Bariatric Surgery. *JAMA Netw open.* 2020 my.;3(5):e204803. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4803>
- [17] Eng V, García L, Khoury H, Morton J, Azagury D. Preoperative weight loss: is waiting longer before bariatric surgery more effective? *Surg Obes Relat Dis.* 2019 jun.;15(6):951–7. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.03.012>
- [18] Ochner CN, Jochner MC, Caruso EA, Teixeira J, Pi–Sunyer F. Effect of preoperative body mass index on weight loss after obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(3):423–7. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.12.009>
- [19] Chou JJ, Lee WJ, Almalki O, Chen JC, Tsai PL, Yang SH. Dietary Intake and Weight Changes 5 Years After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2017 dic.;27(12):3240–6. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2765-8>
- [20] Durrer–Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour–Lambert N, Pryke R, Toplak H, *et al.* European Practical and Patient–Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40–66. <https://doi.org/10.1159/000496183>
- [21] King WC, Hsu JY, Belle SH, Courcoulas AP, Eid GM, Flum DR, *et al.* Pre– to postoperative changes in physical activity: report from the longitudinal assessment of bariatric surgery–2 (LABS–2). *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(5):522–32. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.07.018>
- [22] Freire CC, Zanella MT, Segal A, Arasaki CH, Matos MI, Carneiro G. Associations between binge eating, depressive symptoms and anxiety and weight regain after Roux–en–Y gastric bypass surgery. *Eat Weight Disord.* 2021 febr.;26(1):191–9. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00839-w> <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00839-w>

Cubrir el consumo de proteína en un paciente puede ser un reto...



23 g

de proteína de suero de leche en una porción

- Proteína de excelente calidad¹ con mayor[^] contenido de Leucina², que permite la formación de la masa muscular más eficazmente³



Eficaz para nutrir la vida

- ✓ **PROWHEY PLUS** Contiene vitamina C y D, hierro y ácido fólico



www.boydorr.com



(601) 884 41 08 / (+57) 316 521 1458



help@boydorr.com



Boydorr Nutrition

Consulte con su médico o profesional en nutrición
Este producto es un APME (Alimento con Propósitos Médicos Especiales)

Alimento para propósitos médicos especiales, fórmula modular en polvo a base de proteína de suero de leche, para administración enteral por vía oral o enteral por sonda a niños desde los 4 años con desnutrición proteico calórica moderada o severa asociada a parálisis cerebral o enfermedad renal con diálisis, o con quemaduras a partir de grado II, y a adultos con caquexia o con desnutrición proteico calórica moderada o severa secundarias a condiciones desgastantes (enfermedad renal crónica dialítica, SIDA (Wasting), EPOC, falla cardíaca crónica sin restricción hídrica, estado crítico, cáncer en estadios III y IV de pulmón, hígado, páncreas, cabeza y cuello, mama, sangre), enfermedad neurológica (parálisis cerebral, demencia, Parkinson, esclerosis múltiple, ELA, ACV), desnutrición proteico calórica moderada o severa durante el pre y postoperatorio de una cirugía mayor, procesos de regeneración de tejidos y heridas de difícil cicatrización (úlceras por presión estadios II, III y IV, quemaduras a partir de grado II, fistulas enterocutáneas), en donde no se logran suplir los requerimientos proteicos con una alimentación normal o modificada. **PROWHEY**: A base de aislado de proteína de suero de leche y concentrado de proteína de suero de leche. **PROWHEY PLUS**: A base de aislado de proteína de suero de leche y concentrado de proteína de suero de leche con hierro y vitaminas.

Referencias: 1. Castellanos V, et al. Nutr Clin Pract. 2006;21(5):485-50. 2. U.S Dairy Export Council. Reference manual for U.S. milk powders. 2005. 3. Hurt RT, et al. Nutr Clin Pract. 2017;32(1):1425-1515.

[^]Comparado con caseinato y proteína de soya

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.

Artículo original

Análisis del comportamiento de la dispensación de antidiabéticos y costo per cápita desde la perspectiva de un gestor farmacéutico en Colombia

Oswaldo Sánchez ¹, Alcibiades Calderón ¹, Luis Forero ¹,
Juan Pablo Albanes ¹, Lina Huérfano  ¹

¹Audifarma, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Sánchez O, Calderón A, Forero L, Albanes JP, Huérfano L. Análisis del comportamiento de la dispensación de antidiabéticos y costo per cápita desde la perspectiva de un gestor farmacéutico en Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1): <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.739>

Recibido: 05/Abril/2022

Aceptado: 30/Agosto/2022

Publicado: 17/Febrero/2023

Resumen

Contexto: el consumo de medicamentos antidiabéticos ha aumentado mediante el incremento en el número de dispensaciones y el costo asociado a estos consumos.

Objetivo: describir los cambios en las terapias farmacológicas y determinar las variaciones en el costo per cápita de medicamentos antidiabéticos en Colombia.

Metodología: mediante la observación de una cohorte abierta de población en la que se comenzó la dispensación de medicamentos antidiabéticos en el periodo del 1 de junio del 2015 y el 30 de junio del 2017, con seguimiento hasta mayo del 2021 (dos años), se describieron las características sociodemográficas de la población y se analizaron las variaciones entre el tratamiento inicial y el final. Se realizaron comparaciones por sexo y régimen de afiliación y se utilizó el programa SPSS para el análisis descriptivo.


Resultados: la cohorte analizada contó con 11782 pacientes (56% hombres), con una mayor concentración de población en el rango de 50 a 74 años (70%). El costo por paciente encontrado al final del seguimiento fue de \$108.271 pesos (colombianos), lo que indica que hubo un aumento considerable en el costo per cápita de \$83.214 pesos durante el periodo de análisis.

Conclusiones: los costos de tratamiento farmacológico de los pacientes diabéticos generan una alta carga económica al sistema de salud colombiano.

Palabras clave: diabetes *mellitus* 2, costos, prescripciones de medicamentos, agentes hipoglucemiantes, Colombia, tratamiento farmacológico.

Destacados

- Es importante conocer el costo per cápita de las terapias farmacológicas dispensadas en Colombia en el canal institucional para el cálculo de los presupuestos en salud.
- Existe un incremento del costo per cápita de las terapias farmacológicas para la diabetes en el canal institucional en Colombia.
- Se observa un incremento en las opciones de terapias farmacológicas que se dispensan en el país.

 **Correspondencia:** Lina Maria Huerfano, calle 12C #79^a-25, Parque Industrial Alsacia, Bodega 25, Audifarma, Farmacoepidemiología, Bogotá. Correo-e: lina.huerfano@audifarma.com.co

Analysis of the behavior of antidiabetic dispensing and cost per capita from the perspective of a pharmaceutical manager in Colombia

Abstract

Background: The consumption of antidiabetic drugs at seven measured by the increase in the number of dispensations and the cost associated with these consumptions.

Purpose: To describe the changes in pharmacological therapies and determine the variations in the per capita cost of antidiabetic drugs in Colombia.

Methodology: Through the observation of an open population cohort in which dispensing of antidiabetic drugs began between June 1, 2015 and June 30, 2017, with follow-up until May 2021 (2 years); the sociodemographic characteristics of the population were described, and the variations between the initial and final treatment were analyzed. Comparisons by sex and affiliation regime were made. SPSS was used for the descriptive analysis.

Results: The analyzed cohort had 11,782 patients, 56% men, with a higher concentration of the population (70%) in the range of 50 to 74 years. The cost per patient found at the end of follow-up was \$108,271 (Colombian pesos, COP). There is a considerable increase in the per capita cost of \$83,214 (COP) during the analysis period.

Conclusions: The costs of pharmacological treatment of diabetic patients generate a high economic burden for the Colombian health system.

Keywords: diabetes mellitus, cost, drug therapy, drug prescriptions, hypoglycemic agents, Colombia.

Highlights

- Knowing the per capita cost of pharmacological therapies dispensed in Colombia in the institutional channel is important for calculating health budgets.
- There is an increase in the per capita cost of pharmacological therapies for diabetes in the institutional channel in Colombia.
- There is an increase in the options of pharmacological therapies that are dispensed in the country.

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es considerada uno de los mayores problemas de salud pública para los sistemas de salud latinoamericanos (1), la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) señala que para el año 2045 habrá 49 millones de diabéticos en la región (2), mientras que la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) menciona que en Colombia existen 957 300 pacientes diagnosticados con la enfermedad para 2019 (1), mientras que en Colombia la Cuenta de Alto Costo (CAC), en el informe publicado en el año 2021, señala que la prevalencia de casos nuevos para el 2020 fue de $2,86 \times 100$ habitantes (3), mostrando un aumento sostenido de los casos a través de los años.

El aumento de casos puede explicar un mayor gasto en salud asociado a la atención de los pacientes con la enfermedad. Estudios previos

señalan que el gasto asociado a la atención de la DM2 fue de 65 mil millones de dólares durante el año 2000 para la región de América Latina, de los cuáles el 61% correspondió a medicamentos (4).

En Colombia, el ingreso de nuevas tecnologías para el tratamiento de DM2 impacta tanto el gasto público como el gasto de bolsillo; en primer lugar, debido a las actualizaciones periódicas que se realizan al Plan de Beneficios en Salud (PBS) financiado con recursos públicos, así como el gasto de bolsillo del paciente que puede acceder a nuevas tecnologías para el manejo de su enfermedad, ubicándolo por encima de lo esperado.

Este estudio pretende describir los cambios en la terapia farmacológica de una cohorte de pacientes que es atendida por uno de los más grandes gestores farmacéuticos que hay en el país y determinar la variación en el costo per cápita de medicamentos asociada al PBS.

Materiales y métodos

Este estudio parte de la información proveniente de las bases de datos de dispensación de medicamentos a nivel nacional de un gestor farmacéutico. Se desarrolló un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con dispensaciones de medicamentos antidiabéticos entre enero del 2015 y mayo del 2021 (76 meses de seguimiento). El estudio incluyó pacientes sin importar la continuidad en la dispensación, es decir, se incluyeron pacientes con dispensación mes a mes o intermitente (cada tres meses).

Se revisó la dispensación de antidiabéticos desde enero del 2015 y una vez se identifica la primera dispensación de antidiabéticos para cada paciente, se verificó que en los 12 meses anteriores no tuvieran dispensaciones de antidiabéticos y así considerar ese mes como el de inicio del tratamiento. Para el análisis de la información, se caracterizaron las variaciones de la terapia inicial durante el periodo de estudio, teniendo en cuenta: i) cambios o ii) adiciones de terapias.

Las categorías de tratamiento fueron analizadas de acuerdo con el algoritmo de manejo publicado en la Guía de la Sociedad Americana de Diabetes en 2021 (5). A partir de esta base de datos se realizaron análisis univariados y bivariados

para encontrar diferencias estadísticamente significativas en las tendencias de dispensación en los diferentes grupos analizados, de acuerdo con características sociodemográficas como género, edad, ubicación geográfica y régimen de afiliación en salud.

En cuanto al cálculo del costo per cápita del tratamiento farmacológico del paciente diabético, se estimó el valor de los medicamentos de acuerdo con el Sismed (Sistema de Información de Precios de Medicamentos) para el 2020 y se realizó el cálculo del costo, de acuerdo con el número de pacientes incluidos en la cohorte de análisis. Los costos fueron calculados en pesos colombianos.

Este estudio cumplió con la reglamentación estipulada en la Ley 8430 de 1993 (6), relacionada con la investigación en salud con datos provenientes de bases de datos.

Resultados

Se obtuvo información de 11782 usuarios. Esta población estaba compuesta por 56% hombres, con una edad promedio general de 61,4 años al inicio del seguimiento, se observa una mayor participación del régimen contributivo (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas

Régimen de salud	Femenino	Masculino	Total general
	(n = 5183) %	(n = 6599) %	(n = 11 782) %
Contributivo	97,0%	93,8%	95,2%
Especial	0,7%	0,5%	0,6%
Subsidiado	2,3%	5,6%	4,2%
Total general	5183	6599	11 782

Fuente: elaboración propia.

Frente a la distribución de la población estudiada por departamento, se observó que el 62,1% de los pacientes estaban ubicados en

Bogotá, Valle del Cauca y Antioquia, con una distribución similar por sexo (figura 1).

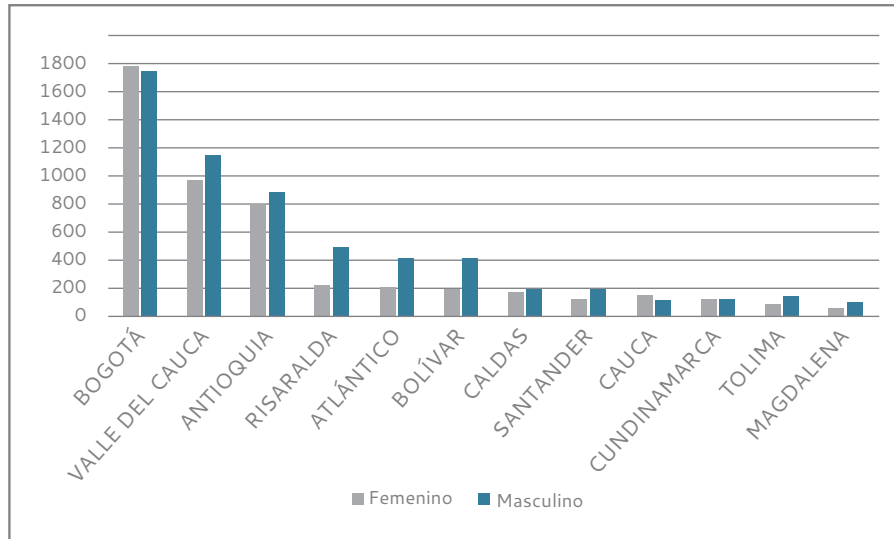


Figura 1. Distribución por departamento

Fuente: elaboración propia 2021.

Del total de pacientes incluidos al inicio del seguimiento, el 66,0% tuvo monoterapia de biguanida (metformina) y el costo mes asociado a este tratamiento fue el más bajo y el más frecuente (tabla 2), el 20,6% contaba con una formulación de politerapia que incluía la metformina y en todos los casos de combinaciones estuvo incluido este tratamiento, para el cual el costo base per cápita del paciente diabético es de \$11 974, asociado al uso de biguanida.

Se encuentra que existen diversas opciones de tratamiento para el manejo de la enfermedad, sin embargo, desde la perspectiva de nuevas opciones disponibles se encontró que en el 2015 solo el 5,7% de los pacientes contaban dentro de su prescripción con un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4), un 0,5% con un agonista del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y el 0,03% tenía un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

Luego de 76 meses de seguimiento, se observa que el 93,8% de los pacientes tuvieron dispensaciones continuas entre 60 y 70 meses

(5,0–5,9 años), mientras que solo el 6,1% tuvo dispensaciones entre 59 y 49 meses (4,0–4,9 años).

El análisis del comportamiento de la prescripción, luego del seguimiento, evidenció un aumento en el número de opciones de prescripción, llegando a 46 posibles combinaciones dispensadas. En general, se observa una disminución de la terapia con metformina en el 34,1%, la combinación de iDPP4 con biguanida aumentó del 5,1% al 14,2% ($p < 0,05$). El uso de iSGLT2 se incrementó llegando a un uso de 20,5% y, así mismo, el uso de GLP1 se evidenció en el 4,3% de los pacientes, lo que indica un aumento significativo en todos los casos.

Frente a los costos de tratamiento dispensado, existe un aumento de \$83 214 respecto al costo inicial promedio, un aumento de más del 300%. El tratamiento más costoso por mes fue la combinación de siete medicamentos (insulina basal + insulina rápida + GLP + iDPP4 + iSGLT2 + biguanida) por un total de \$823 258, que se observó en cinco pacientes durante este seguimiento (tabla 3).

Tabla 2. Comportamiento en la dispensación al inicio del seguimiento

Medicamentos	Femenino	Masculino	Total general	Costo promedio por paciente por mes (COP)
Biguanida	3727	4051	7778	\$11 974
Sulfonilureas + biguanida	590	835	1425	\$17 943
Insulina basal + biguanida	373	634	1007	\$42 900
Insulina basal + insulina rápida + biguanida	260	443	703	\$89 177
iDPP4 + biguanida	126	474	600	\$75 564
Insulina rápida + biguanida	36	35	71	\$25 227
GLP1+ biguanida	13	37	50	\$167 040
Insulina basal + sulfonilurea + biguanida	22	28	50	\$47 287
Insulina basal + iDPP4 + biguanida	10	17	27	\$139 143
iDPP4 + sulfonilurea + biguanida	7	17	24	\$86 465
Insulina basal + insulina rápida + iDPP4 + biguanida	5	8	13	\$177 439
Insulina basal + insulina rápida + sulfonilurea + biguanida	6	6	12	\$70 838
Insulina rápida + sulfonilurea + biguanida	1	4	5	\$31 074
Otras combinaciones (incluyen GLP1)	7	10	17	\$233 705
Total pacientes	5183	6599	11782	\$25 057

Notas aclaratorias: iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, GLP1: agonista del péptido similar al glucagón tipo 1, iSGLT2: inhibidor cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Comportamiento de la prescripción al final del seguimiento

Tratamiento	F	M	Total general	Costo promedio por paciente por mes
Insulina basal + insulina rápida + GLP + iDPP4 + iSGLT2 + biguanida	2	3	5	\$823 258
Insulina basal + GLP + iDPP4 + iSGLT2 + biguanida	5	5	10	\$736 053
Insulina basal + insulina rápida + GLP + iSGLT2 + biguanida	17	30	47	\$692 886
Insulina basal + insulina rápida + sulfonilurea + biguanida	1		1	\$571 895
GLP + sulfonilurea + biguanida	1		1	\$569 739
Insulina basal + GLP + iSGLT2 + biguanida	30	68	98	\$522 266
Insulina basal + iDPP4 + iSGLT2 + sulfonilurea + biguanida	1	2	3	\$520 999
Insulina basal + iSGLT2 + sulfonilurea + biguanida	2		2	\$506 527
Insulina basal + insulina rápida + GLP + iDPP4 + biguanida	3	3	6	\$483 783
Insulina basal + insulina rápida + GLP + biguanida	19	24	43	\$461 821
Insulina basal + GLP + iDPP4 + biguanida	5	6	11	\$439 589
GLP + iDPP4 + iSGLT2 + biguanida	2	1	3	\$426 661
GLP + iDPP4 + biguanida	4	1	5	\$414 535
Insulina rápida + GLP + biguanida	2		2	\$403 791
GLP + iSGLT2 + biguanida	25	45	70	\$403 400
Insulina basal + insulina rápida + iDPP4 + iSGLT2 + biguanida	75	104	179	\$402 081
Insulina basal + insulina rápida + iSGLT2 + sulfonilurea + biguanida	1	1	2	\$359 172
Insulina basal + GLP + biguanida	32	37	69	\$312 012
Insulina basal + insulina rápida + iSGLT2 + biguanida	84	119	203	\$305 257
Insulina basal + iDPP4 + iSGLT2 + biguanida	95	171	266	\$285 383
Insulina rápida + iSGLT2 + biguanida	4	7	11	\$269 883
iDPP4 + iSGLT2 + sulfonilurea + biguanida	14	27	41	\$257 298

Insulina basal + insulina rápida + iDPP4 + biguanida	100	204	304	\$252 609
GLP + biguanida	68	68	136	\$245 493
iDPP4 + iSGLT2 + biguanida	270	365	635	\$226 609
Insulina basal + insulina rápida + GLP + sulfonilurea + biguanida		1	1	\$213 668
Insulina basal + iSGLT2 + biguanida	85	155	240	\$205 967
Insulina rápida + iDPP4 + iSGLT2 + biguanida	4	7	11	\$193 901
GLP + iSGLT2 + sulfonilurea + biguanida		2	2	\$190 556
Insulina rápida + GLP + iSGLT2 + biguanida		1	1	\$187 895
Insulina basal + iDPP4 + sulfonilurea + biguanida	1	3	4	\$186 043
iDPP4 + sulfonilurea + biguanida	29	38	67	\$183 594
iSGLT2 + sulfonilurea + biguanida	12	12	24	\$180 384
Insulina basal + iDPP4 + biguanida	185	301	486	\$162 852
Insulina rápida + iDPP4 + biguanida	11	9	20	\$160 962
Insulina rápida + sulfonilurea + biguanida	1		1	\$158 073
Insulina basal + insulina rápida + biguanida	187	347	534	\$146 256
iSGLT2 + biguanida	227	372	599	\$141 085
Insulina basal + insulina rápida + iDPP4 + iSGLT2 + sulfonilurea + biguanida		1	1	\$131 225
Insulina basal + sulfonilurea + biguanida	2	5	7	\$122 596
iDPP4 + biguanida	719	959	1678	\$101 458
Insulina rápida + iDPP4 + sulfonilurea + biguanida		1	1	\$84 563
Insulina basal + biguanida	212	359	571	\$67 474
Insulina rápida + biguanida	26	28	54	\$62 494
Sulfonilurea + biguanida	102	102	204	\$27 795
Biguanida	2518	2605	5123	\$16 253
Total general	5183	6599	11 782	108 271

Notas aclaratorias: iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, GLP1: agonista del péptido similar al glucagón tipo 1, iSGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El análisis del comportamiento de la dispensación encontró que el 66,0% de los pacientes que hicieron parte del seguimiento tienen una prescripción de metformina cuando se compara con estudios previos del mismo tipo y se evidencia que frente al estudio de Machado, Moncada y Mesa del 2007 (7), el patrón de prescripción de esta molécula se mantiene similar, con una diferencia del 1,5% menos para este análisis.

Asimismo, el dato reportado por el estudio de Villegas Perrasse *et al.* del 2006 (8), donde se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y de dispensación de un grupo de población que pertenecían a un programa de atención al diabético, mostró que el 48,2% tenía monoterapia con metformina, este seguimiento fue entre 2001 y 2003, lo que evidencia que 20 años después este patrón ha aumentado en un 20% en comparación con este estudio.

En el 2014, Barengo *et al.* (9) analizan el comportamiento de la prescripción de antidiabéticos en cinco departamentos de Colombia, encontrando que el 59% de los pacientes contaban con prescripción de metformina.

Por su parte, frente a los medicamentos dispensados se observó un variado número de opciones que en la actualidad tienen los pacientes diabéticos, ya que comparado con el estudio de Machado *et al.* (7), en el cual solamente se encontró dispensación de metformina, glibenclamida e insulina en monoterapia o en combinación, al final del seguimiento de este estudio se encontraron hasta 42 posibles tratamientos, este hecho está asociado a la inclusión en el PBS de opciones terapéuticas innovadoras en el manejo de la enfermedad. Así, a finales del 2018 y a través de la resolución 5857 (10) se incluyeron los DPP4, y la combinación de biguanida + DPP4 pasó de ser la opción para el 5,1% de los pacientes en el año 2015 a ser el tratamiento en el 14,2% de los casos en el año 2021.

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con la ausencia de data clínica que permita evaluar el estado de salud de los pacientes

y su relación con la prescripción encontrada, sin embargo, teniendo en cuenta que la cohorte estudiada incluyó a pacientes con prescripciones iniciales de antidiabéticos, se puede pensar que la mayoría son pacientes con un diagnóstico reciente y un mejor pronóstico en el control de la enfermedad.

En este mismo sentido, se debe tener en cuenta que la información de dispensación analizada pertenece a un solo gestor farmacéutico con presencia en varias zonas del país, y asimismo, que el valor utilizado para el análisis fue el costo de referencia del Sismed, asociado al valor de comercialización de los productos, donde deberán tenerse en cuenta los márgenes de intermediación establecidos por el Gobierno Nacional para dar mayor precisión a los datos aquí presentados.

En la búsqueda de datos no se encontraron estudios que analizaran específicamente el costo del tratamiento farmacológico dispensado a los pacientes diabéticos tipo 2 en Colombia, sin embargo, estudios como el de Vargas-Uricoechea y Casas-Figueroa (11) encontraron que el costo directo asociado a diabetes fue de \$442 (dólares) per cápita, valor que no es comparable con el encontrado en este estudio, dado que incluye el costo de atenciones de salud asociados con la enfermedad y no solamente los medicamentos, igualmente el estudio de Barcelo (4) refiere un valor per cápita de \$10482 (dólares) en el escenario conservador asociado al uso de medicamentos.

En este estudio (y partiendo de la observación a la misma cohorte de pacientes) se puede inferir que el aumento de opciones en la prescripción eleva el costo del tratamiento del paciente diabético, por lo que se recomienda tener en cuenta el tiempo requerido para observar la efectividad de los tratamientos farmacológicos antes de cambiar la prescripción. Por lo anterior se espera que se desarrollen nuevas investigaciones que evalúen el tiempo de uso frente a la efectividad de los tratamientos y los cambios por el no control de la enfermedad y se observa en todos los casos que el aumento del costo puede estar asociado a la inclusión de nuevas tecnologías dentro del manejo de la enfermedad, lo que provoca diversas combinaciones.

Conclusión

Este estudio muestra un incremento en el costo per cápita de la terapia farmacológica en Colombia, dispensada en la cohorte de estudio, y que probablemente estuvo asociado a un aumento en el número de tratamientos que se dispensan en la actualidad.

Agradecimientos

Agradecemos al grupo de farmacoeconomía de Audifarma por el apoyo en el desarrollo de esta investigación.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para el desarrollo de esta investigación.

Conflictos de interés





Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés para el desarrollo de esta investigación.

Referencias

- [1] Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes *Mellitus* Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Rev ALAD [Internet]. 2019. https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 2021. www.diabetesatlas.org
- [3] Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus* en Colombia 2020 [Internet]. 2020. [https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2021/07/CAC.Co_2021_07_14_Libro_Sit_ERC2020_v4\(1\).pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2021/07/CAC.Co_2021_07_14_Libro_Sit_ERC2020_v4(1).pdf)
- [4] Barcelo A, Arredondo A, Gordillo-Tobar A, Segovia J, Qiang A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. J Glob Health. 2017;7(2). <https://doi.org/10.7189/jogh.07.020410>
- [5] Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2021 jun. 16;44(supl. 1):s15–33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- [6] Ministerio de Salud y Protección Social. Ley 8430 de 1993 [Internet]. 2021. https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205857%20de%202018.pdf
- [7] Machado JE, Moncada JC, Mesa G. Patrones de prescripción de antidiabéticos en un grupo de pacientes colombianos. Rev Panam Salud Pública. 2007;22(2). <https://doi.org/10.1590/S1020-49892007000700007>
- [8] Villegas-Perrasse A, Abad SB, Faciolince S, Hernández N, Maya C, Parra L, *et al.* El control de la diabetes *mellitus* y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001–2003. Rev Panam Salud Pública. 2006 dic.;20(6):393–402. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892006001100005>
- [9] Barengo N, Camacho S, López PA, Camacho PA, García ÁA, Hincapié JA, *et al.* Patrones de prescripción de medicamentos para la diabetes *mellitus* tipo 2 en cinco departamentos de Colombia, en 2014. 2018;36(2):58–65. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v36n2a08>
- [10] Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 5857 de 2018: “Por la cual se actualiza integralmente el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC)”. Diario Oficial No. 50.818. https://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/resolucion_minsaludps_5857_2018.htm
- [11] Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. An Epidemiologic Analysis of Diabetes in Colombia. Ann Glob Heal. 2015 nov. 1;81(6):742–53. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.11.001>

Revisión

Alteraciones hipofisarias postraumáticas y trastornos cognitivos

Alejandro Pinzón Tovar ^{1, 2, 3}, Carolina Tovar Rubiano ⁴, Carlos Eduardo Jimenez-Canizales  ^{5, 6, 7}

¹Comité de Hipófisis, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

²Grupo de investigación MIDneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

³Endho Colombia, Neiva, Colombia

⁴Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

⁵Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

⁶Grupo de investigación Ibagué Saludable, Tolima, Colombia

⁷Unidad de Cuidado Intensivo y Medicina Interna, Clínica Traumanorte, Mariquita, Colombia

Cómo citar: Pinzón Tovar A, Tovar Rubiano C, Jimenez-Canizales CE. Alteraciones hipofisarias postraumáticas y trastornos cognitivos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e753. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.753>

Recibido: 09/Junio/2022

Aceptado: 02/Diciembre/2022

Publicado: 20/Febrero/2023

Resumen

Contexto: el trauma craneoencefálico (TCE) es un problema de salud pública con secuelas neurológicas y cognitivas severas que pueden asociarse a disfunción endocrina hipofisaria. El compromiso hipofisario aumenta su morbimortalidad y según el eje hormonal afectado se presentan repercusiones cognitivas y neuroconductuales variables que afectan el proceso de rehabilitación y el reintegro a la vida social de los sobrevivientes.

Objetivo: realizar una revisión exploratoria de la literatura sobre la relación que existe entre las alteraciones hormonales hipofisarias y las alteraciones neurocognitivas posteriores al trauma craneoencefálico.

Métodos: se realizó una búsqueda de la literatura para dar respuesta a la pregunta: ¿cuáles alteraciones neurocognitivas se asocian a disfunción hipofisaria después de un trauma craneoencefálico? Se usaron los descriptores: hipófisis, hipopituitarismo, trauma craneoencefálico, disfunción cognitiva en las bases de datos PubMed® y Scopus; además, se planteó la misma pregunta por cada uno de los ejes hipofisarios.


Resultados: se encontraron un total de 48 artículos en las bases de datos descritas principalmente documentos de tipo descriptivo.

Conclusión: la incidencia de alteraciones hormonales hipofisarias después de un trauma craneoencefálico son frecuentes y existe una posible relación con cambios cognitivos posteriores, por ello deben sospecharse y estudiarse. Siempre se debe interrogar sobre el diagnóstico de una disfunción hipofisaria a los pacientes con TCE y alteraciones neurocognitivas.

Palabras clave: hipófisis, hipopituitarismo, trauma craneoencefálico, disfunción cognitiva, hormona del crecimiento, insuficiencia adrenal, depresión.

Destacados

- En los pacientes con trauma craneoencefálico, el hipopituitarismo postraumático (HPPT) tiene una prevalencia del 27,5%.
- Para Colombia, estos datos representarían según proyecciones poblacionales 33.545 casos cada año.
- Cualquier déficit hormonal hipofisario produce compromisos de tipo neurológico, físico y endocrino con afecciones neurocognitivas, psiquiátricas y para la rehabilitación.
- Se recomienda el tamizaje hormonal según signos y síntomas, en la fase aguda antes del egreso hospitalario y seguimiento a los 3, 6 y 12 meses.
- El beneficio de la supresión hormonal con hormona del crecimiento hace parte de los vacíos científicos en esta área y amerita más estudios.

 **Correspondencia:** Carlos Eduardo Jiménez-Canizales, carrera 6a #60-19, edificio Surgimedica, consultorio 609, Ibagué, Tolima. Correo-e: cejimenez3@fucsalud.edu.co

Pituitary dysfunction after traumatic brain injury and cognitive disorders

Abstract

Background: Traumatic brain injury (TBI) is a public health problem with severe neurological and cognitive sequelae that may be associated with endocrine pituitary dysfunction. Pituitary dysfunction increase morbidity, mortality and, depending on the affected axis, has variable cognitive and neurobehavioral repercussions that affect the rehabilitation process and the return to social life of the survivors.

Purpose: We carry out a review about relationship between pituitary hormonal alterations and neurocognitive alterations after the head trauma.

Methodology: A search of the literature was carried out using question, ¿which neurocognitive alterations are associated with post-traumatic brain injury and pituitary dysfunction? Using descriptors pituitary, hypopituitarism, traumatic brain injury, cognitive dysfunction, in the PubMed® and Scopus databases, the same question was asked for each of the pituitary axes.

Results: A total of 48 articles were found in these databases, mainly descriptive papers.

Conclusions: Pituitary disorders related to head trauma should be suspected and studied in patients with this history of importance for neurocognitive disorders and pituitary profile. The diagnosis of pituitary dysfunction should always be questioned in patients with TBI and mild and severe neurocognitive disorders.

Keywords: hypophysis, hypopituitarism, traumatic brain injury, cognitive dysfunction, growth hormone, adrenal Insufficiency, depression.

Highlights

- Patients with head trauma, post-traumatic hypopituitarism (PTPH) has a prevalence of 27.5%.
- These data would represent, 33,545 cases each year, according to population projections in Colombia.
- Any pituitary hormonal deficit produces a neurological, physical and endocrine compromise with neurocognitive, psychiatric and rehabilitation implications.
- Hormone screening is recommended according to signs and symptoms, in the acute phase before hospital discharge and follow-up at 3, 6 and 12 months.
- Benefits of hormonal replacement with growth hormone is part of the scientific gaps in this area and deserves more studies.

Introducción

El trauma craneoencefálico (TCE) es un problema de alta incidencia a nivel mundial, se estima que para Europa es de 235 casos por cada 100.000 personas/año, mientras que para Estados Unidos es de 506 por cada 100.000 personas/años.

La incidencia internacional estimada es de 349 por cada 100.000 personas/año, según la severidad del trauma, estos se distribuyen en 224 casos para leve (concusión), 23 casos para moderado y 13 casos para severo por cada 100.000 personas/año, con una tasa de mortalidad anual de 15 casos por cada 100.000 personas/año, siendo dos hombres de cada tres los afectados (1, 2). En Colombia, para el año 2012 y según el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, de las lesiones fatales por accidente de tránsito, el TCE aislado corresponde a un 27,7% y el politraumatismo a un 65,5% (3); además, datos de centros de alta complejidad en Bogotá muestran una prevalencia del 74,47% para TCE, de los

cuales el 44,6% tiene como mecanismo del trauma accidentes de tránsito; sin embargo, si se usan los datos de estimación poblacional del departamento administrativo DANE (59) y las tasas de incidencia anual de Europa y Estados Unidos, promedio de 225 por cada 100.000 habitantes/año, para el 2022 Colombia tiene 51.609.475 millones de habitantes, lo que representaría una incidencia anual de 129.023 TCE, de los cuales 86.105 serían hombres, distribuidos en 115.695 para leve, 11.870 para moderado y 6709 para severo, con una mortalidad de 7741 casos (3, 4).

La relación del TCE con la disfunción hipofisaria fue descrita por primera vez en 1918; sin embargo, posterior a ello fueron muy pocos los casos reportados y pequeñas las series descritas, tan solo hasta el año 2000 dos artículos clave fueron publicados (5, 6); desde entonces, se estimuló el desarrollo de múltiples estudios que han mostrado una alta prevalencia de hipopituitarismo postraumático; por otro lado, la relación de alteraciones neurocognitivas

directamente asociadas con la disfunción hipofisaria no se ha estudiado detalladamente, algunas investigaciones en modelos animales y en humanos han mostrado la relación de las hormonas hipofisarias con los trastornos neurocognitivos, caracterizados principalmente por alteraciones en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, la imposibilidad para realizar múltiples tareas y el asocio con irritabilidad, ansiedad o depresión (7). Algunos autores plantean que estas alteraciones neurocognitivas hacen parte del síndrome posconcusión en el TCE; síntomas que en la mayoría de los casos se resuelven entre una y dos semanas posteriores al evento; sin embargo, el compromiso puede permanecer de uno a tres meses después del trauma, donde aquellos síntomas cognitivos prolongados mayores a tres meses son observados en el 15% de los casos luego de un año y se han asociado a hipopituitarismo (7).

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura para dar respuesta a la pregunta: ¿cuáles alteraciones neurocognitivas se asocian a disfunción hipofisaria después de un trauma craneoencefálico? Se usaron los siguientes descriptores y combinaciones: ((hypopituitarism) AND (traumatic brain injury)) AND (cognitive dysfunction) ("hypopituitaric"[All Fields] OR "hypopituitarism"[MeSH Terms] OR "hypopituitarism"[All Fields]) AND ("brain injuries, traumatic"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]

AND "injuries"[All Fields] AND "traumatic"[All Fields]) OR "traumatic brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND ("cognitive dysfunction"[MeSH Terms] OR ("cognitive"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields]) OR "cognitive dysfunction"[All Fields]) en las bases de datos PubMed® y Scopus®, y hasta el 31 de agosto del 2022 se encontraron 26 artículos en PubMed, de los cuales se descartaron 3: uno por estar asociado a diferenciación sexual y no al trauma, otro por estar relacionado con disfunción eréctil sin desenlaces neurocognitivos y el último por ser solo de hemorragia subaracnoidea y TCE sin estudios de función hipofisaria.

En Scopus se encontraron 43 artículos, para un total de 48 artículos, excluyendo los duplicados en ambas bases de datos, los artículos proceden de 10 países, la mayoría de estudios son de Estados Unidos e Italia con 29%(14/29) y 19% (9/48), respectivamente, y Colombia representa el 2% (2/48). 70,8% (34/48) son artículos de revisión, 18,75% descriptivos (9/48), 4,16% analíticos (2/48) y 4,16% son experimentales (2/48) (figura 1); además, se planteó la misma pregunta por cada uno de los ejes hipofisarios; con base en los artículos obtenidos y siete que son más clásicos, sobre disfunción endocrina asociada a trauma craneoencefálico, así se dio respuesta a las preguntas (1, 2, 4-6, 8-57).

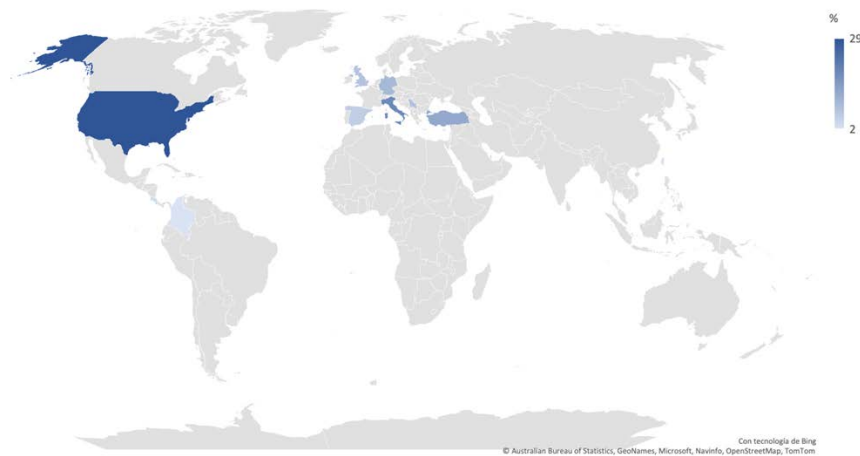


Figura 1. Mapa de densidades de las publicaciones encontradas sobre hipopituitarismo postraumático y alteraciones neurocognitivas

Fuente: elaboración propia

Resultados

¿Cuántos pacientes con trauma craneoencefálico presentan hipopituitarismo?

Benvenga *et al.* (5) demostraron, en una revisión realizada entre mayo del 2000 y octubre del 2018, que el hipopituitarismo postraumático (HPPT) representa el 7,2% de todas las causas de hipopituitarismo (41). En los pacientes con TCE, el HPPT tiene una prevalencia del 27,5%, con un rango entre 15 y 68%, el cual es variable según el eje hormonal afectado y el intervalo de evaluación endocrina postTCE (los datos de esta revisión se resumen en la tabla 1), vale aclarar que la búsqueda incluyó el descriptor (“cognitive dysfunction”) que puede excluir aquellos artículos que no discutan este aspecto.

Para Colombia, estos datos representarían en el año 2022, según las proyecciones poblacionales del DANE, 33.545 casos año; en la tabla 1 se incluyeron los datos obtenidos de un estudio realizado en Neiva por Pinzón-Tovar *et al.* (57). Se han identificado diversos grados de hipopituitarismo en la fase aguda y crónica postTCE y se sabe que esta condición se asocia a un aumento en la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes (4, 36, 39, 52, 57). El hipopituitarismo posterior a un TCE presenta manifestaciones relacionadas a la deficiencia hormonal y a los eventos traumáticos corticales y vasculares relacionados (2, 5, 8, 9, 11, 45). En la hemorragia subaracnoidea aneurismática se pueden presentar síntomas cognitivos y funcionales similares a aquellos inespecíficos del hipopituitarismo, los cuales tienen graves repercusiones al no ser tratados oportunamente (10, 12, 36, 45).

La presentación clínica del hipopituitarismo es muy amplia, independientemente de su causa, desde síntomas misceláneos como fatiga, anorexia, artralgiyas y cefalea, hasta condiciones que ponen en riesgo la vida del paciente como la crisis adrenal, las alteraciones hidroelectrolíticas y la hipoglicemia, aspectos que suponen un reto diagnóstico en la mayoría de los casos de no existir la sospecha precoz y, en consecuencia, un tratamiento oportuno. Dentro de los interrogantes frecuentes en las alteraciones cognitivas,

disfunción hipofisaria y TCE, se plantea el hecho de que el daño axonal difuso propio del trauma y las lesiones estructurales macroscópicas en aquellos que las presentan pueden solapar los síntomas y relacionarse de forma inapropiada con el hipopituitarismo postraumático, sin embargo, estudios principalmente observacionales y unos muy escasos analíticos y experimentales han tratado de aclarar esta pregunta (9, 21, 25, 28, 30, 32, 38, 42, 48, 53, 54, 56).

El trauma craneano directo genera lesión cerebral difusa por la colisión del cerebro con la estructura craneal, el mecanismo de choque y contrachoque, lo que explica la lesión cerebral por el impacto con estructuras óseas situadas en el lado opuesto del trauma primario, el sangrado o el hematoma por ruptura de vasos, que afectan de manera indirecta o directa a la hipófisis o el hipotálamo. Los mecanismos secundarios al trauma, derivados de la lesión primaria, incluyen: hipertensión arterial, hipertensión intracraneal, hipertermia, hipo e hipernatremia, hipoxia, hipotensión y anemia por sangrado, todos son fenómenos que pueden generar muerte neuronal a través de diferentes procesos con generación de radicales libres, estrés oxidativo y aumento de aminoácidos excitatorios como glutamato, lactato y adenosina (1, 2, 19, 26, 28, 38, 43, 45, 48, 49, 55).

La fase inicial del trauma genera alteraciones funcionales hipofisarias compensatorias con aumento o disminución en los niveles hormonales, sin manifestaciones clínicas notorias o específicas que pueden trasladarse con la clínica del trauma o manifestarse de manera tardía; el edema cerebral e hipofisario restringe el flujo sanguíneo en los vasos portales, llevando a isquemia, lo que puede evolucionar a necrosis o hemorragia (1, 2, 19, 26, 28, 38, 43, 45, 48, 49, 55). Estudios de pacientes con HPPT han mostrado que los principales hallazgos imagenológicos son hemorragia del hipotálamo en el 29% de los casos y hemorragia hipofisaria en el 26,3% de ellos; sumado a esto, los hallazgos histológicos en autopsias dados por hemorragia, trombosis y fibrosis perihipofisaria/capsular anterior se observan en el 57,8% de los casos, la hemorragia del tallo hipofisario en el 27,4%, la necrosis del lóbulo anterior en el 21,6% y la hemorragia del lóbulo posterior en el 19,6% (1, 2, 33).

Tabla 1. Frecuencia de hipopituitarismo postraumático en los estudios incluidos en la búsqueda

Estudio *	GH	ACTH	TSH	FSH/LH	PRL***	DI
(5)	23,7	52,8	44,3	100	3,8	30,6
(6)	14,6	7,1	21,7	0	0	0
(8)	8	0	10	14	8	0
(16)	32,8	NR	NR	NR	NR	NR
(21)**	19	0	0	11,5	0	NR
(22)**	33,3	16,6	0	0	0	NR
(23)	26	NR	46	66	NR	NR
(30)**	25	0	0	NR	NR	NR
(40)**	15,38	0	5,12	5,12	0	12,8
(54)**	3,4	22,4	0	3,4	0	NR
(57)	65,6	6,3	51,6	57,8	0	26,6
Promedio	24,3	13,2	17,9	28,7	1,7	23,3

Notas aclaratorias: *la forma de confirmar el déficit hormonal no está estandarizada en todos los estudios y algunos utilizaron test de estímulo, **soldados o veteranos de guerra, ***solo se incluyeron hiperprolactinemia y NR: dato no reportado.

Fuente: elaboración propia con datos de la búsqueda de la literatura.

Dentro de los daños microscópicos y moleculares de la organización neuronal se han encontrado modelos animales sometidos a daño neuronal por trauma controlado, alteraciones histopatológicas en la eminencia media, como interrupción de las uniones estrechas de los tanicitos (células endoteliales especializadas que se extienden hasta el hipotálamo; además, bipolares que permiten el paso de líquido cefalorraquídeo y sangre entre sistema capilar portal), aumento de IgG y permeabilidad en el III ventrículo, lo que puede explicar fenómenos inmunes (1, 29, 33).

La disrupción de la barrera hematoencefálica posterior al trauma o la necrosis glandular lleva

a la liberación de proteínas cerebrales (antígenos hipotalámicos e hipofisarios) en la circulación, desencadenando una respuesta inmune que forma: autoanticuerpos AAP (anticuerpos antipituitarios), AAH (anticuerpos antihipotalámicos) y enolasa neuronal específica (NSE), los cuales causan insuficiencia hipofisaria y se han correlacionado en estudios prospectivos en seguimiento por varios años con títulos altos de AAP/AAH y aparición de daño hormonal, previamente no documentados. Esta información favorece la hipótesis de que la neuroinflamación aguda y los procesos autoinmunes tienen una relación con la dinámica hormonal de estos pacientes y su impacto a corto y largo plazo (figura 2) (1, 29, 33, 41, 44, 55).

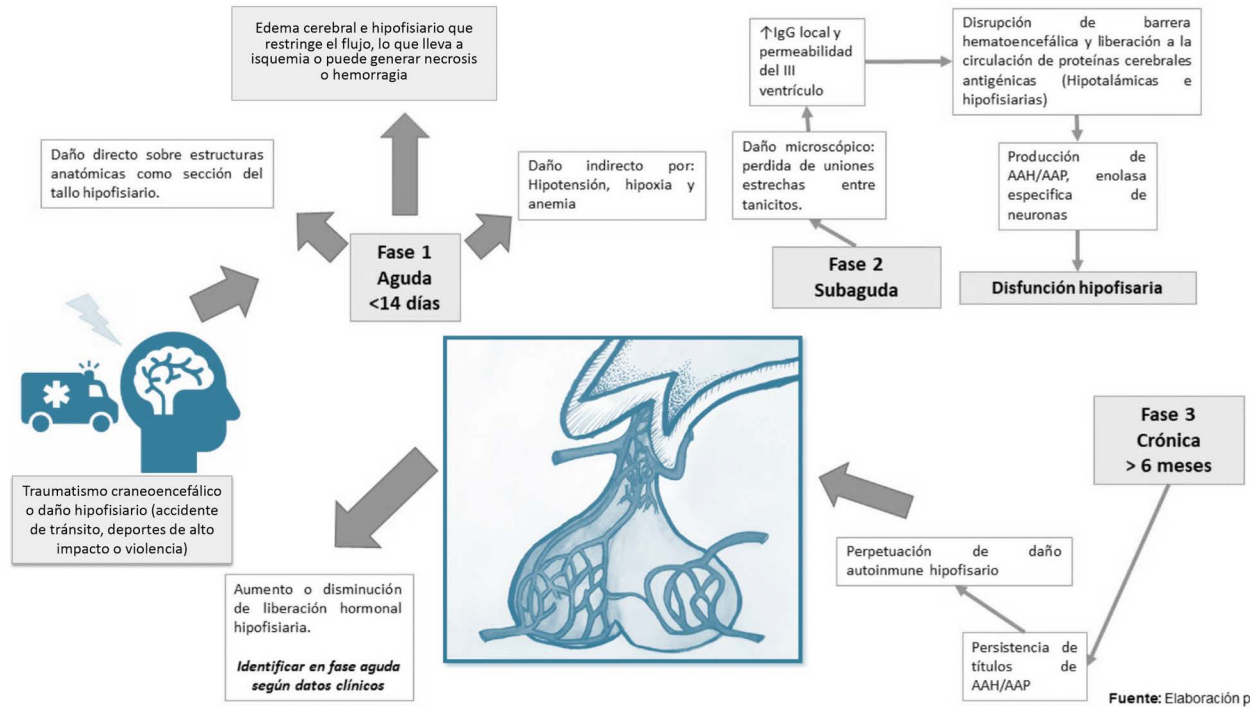


Figura 2. Historia natural del daño hipofisario en trauma craneoencefálico

Fuente: elaboración propia.

Las alteraciones neurohipofisarias son comunes en los primeros días posteriores al TCE; la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), ahora denominada déficit de arginina-vasopresina (D-AVP), se reporta entre el 15% y el 20% de los casos y se asocia a convulsiones, hospitalizaciones prolongadas y pobres resultados en la rehabilitación. Es importante excluir la deficiencia de glucocorticoides previo al diagnóstico de SIADH, puesto que la deficiencia aguda de ACTH puede presentarse de forma similar (50, 58).

¿Cuáles alteraciones cognitivas se asocian con el trauma craneoencefálico y el HPPT?

Los trastornos neuropsiquiátricos después del TCE son comunes, afectan el desempeño en las pruebas de funcionalidad y la calidad de vida de los sobrevivientes (20). Se ha mencionado la estrecha relación entre el TCE, el hipopituitarismo y los cambios neuropsicológicos; donde algunos

autores plantean que los últimos guardan una mayor relación con la localización del trauma y las lesiones intracerebrales hemorrágicas (20, 36). Las lesiones frontotemporales típicamente se asocian a una alteración en la atención, las funciones ejecutivas y la memoria, incluso afectan el comportamiento moral y social (15, 30, 34, 43, 54). Por otro lado, la lesión axonal difusa se relaciona más con alteraciones de la conciencia en la fase aguda y en la fase subaguda y crónica, principalmente a funciones ejecutivas y de memoria (48). El deterioro cognitivo después de un TCE también compromete la velocidad del procesamiento de información y funciones más robustas como el lenguaje y las habilidades constructivas visoespaciales, las cuales impactan el retorno al rol activo productivo y la independencia en la sociedad (46). Es importante mencionar que, en comparación con los problemas cognitivos o conductuales, después de un accidente cerebrovascular, la debilidad muscular es relativamente de baja frecuencia y, por el

contrario, los síntomas más reportados son: cefalea, vértigo, fatiga, trastornos del sueño y alteraciones del equilibrio (18, 46).

Los signos y los síntomas en los pacientes con TCE pueden sobreponerse a los presentados debido al hipopituitarismo por el déficit hormonal hipofisario, también se presentan alteraciones en la memoria, puntajes bajos en test neuropsicológicos y aumento en las alteraciones mentales, todos presentes en el síndrome de

estrés postraumático relacionada a un TCE (18, 48). Parte de las alteraciones debidas a hipopituitarismo pueden ser aliviadas con un tratamiento oportuno de remplazo hormonal, fundamental en el proceso de recuperación de la lesión cerebral (42, 51).

El hipopituitarismo ha sido establecido como un factor independiente de deterioro en la calidad de vida con alteraciones del sueño, disminución de la energía y mayor aislamiento social (32).

Tabla 2. Características de las alteraciones de hipofisarias secundarias a trauma craneoencefálico y su relación con trastornos neurocognitivos

Eje afectado	Hallazgos paraclínicos en el tamizaje hormonal	Trastorno neurocognitivo
Corticotropo	cortisol am↓, ACTH↓	Ansiedad
Tirotrópico	TSH↓ o inapropiadamente normal, T4L↓	Depresión, pérdida de memoria (sobre todo de corto plazo) y alteraciones de: el funcionamiento ejecutivo, la velocidad de procesamiento de la información, el aprendizaje.
Somatotropo	IGF-1↓	Déficit cognitivo, depresión, labilidad emocional, aislamiento social, déficit de atención, déficit de memoria a corto y largo plazo, déficit de memoria visual y espacial, enfermedad de Alzheimer.
Gonadotropo	FSH-LH↓, Testosterona total↓, Estradiol↓	Déficit cognitivo, alteración en: fluidez verbal, memoria visual, procesamiento visoespacial y trastornos sexuales.
Lactotropo	Prolactina↑	Datos no claros.

Notas aclaratorias: ACTH: corticotropina, TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4L: tiroxina libre, IGF-1: somatomedina C, FSH: hormona folículo estimulante y LH: hormona luteinizante.

Fuente: elaboración propia.

¿Cuál es la incidencia de déficit de hormona de crecimiento postTCE y con cuáles alteraciones neurocognitivas se relaciona?

En promedio, el 24,3% de los pacientes con TCE secundario a onda explosiva, accidentes de

tránsito y deportes de contacto de alto impacto, presentan déficit de hormona del crecimiento (DHC) (5, 6, 8, 16, 21–24, 30, 40, 54, 57), donde la gran mayoría de estudios son metodológicamente heterogéneos con diferentes puntos de corte para el pico de hormona de crecimiento (HC) y distintos

test de estímulo, otros solo usan mediciones hormonales basales (57). Lieberman *et al.* (6), en su estudio pivotal de disrupción endocrina, utilizaron para el eje somatotrofo el test de estímulo con 1 mg de glucagón y uso como punto de corte diagnóstico para DHC un valor menor de 3 ug/L.

La prevalencia de DHC varía según la fase del trauma, siendo hasta del 65,6% en la fase aguda y del 39% en la crónica, durante seguimientos a más de 12 meses postTCE (8, 24, 57). En la fase aguda, las pruebas dinámicas no solo son peligrosas por la condición clínica del paciente, sino que técnicamente son difíciles de hacer e interpretar, por lo cual algunas revisiones y consensos sugieren tener valores basales de somatomedina C (IGF-1) y realizar seguimiento estrecho los primeros 12 meses con pruebas dinámicas para hormona de crecimiento (HC), a los 6 meses del trauma en aquellos pacientes con valores bajos de IGF-1, según el rango de referencia para el sexo y la edad; el tiempo es definido debido a que, en los estudios de seguimiento, un número importante de pacientes recupera la función somatotropa durante este tiempo (1, 8, 24, 39, 57).

El impacto metabólico del DHC se ha asociado con una reducción del índice de masa corporal, densidad mineral ósea, capacidad para el ejercicio, disminución de la capacidad cardíaca, aislamiento social, sensación de bienestar psicosocial reducida e impacto negativo en la rehabilitación postTCE (9, 14).

Bondanelli *et al.* (11) demostraron que los pacientes postTCE con respuesta de HC adecuada al estímulo con GHRH+Arginina tenían un mejor puntaje al egreso, en los cuestionarios de independencia funcional ($r = 0,267$, $p < 0,002$) y nivel cognitivo funcional ($r = 0,287$, $p < 0,01$) y con un menor valor del puntaje de discapacidad ($r = 0,324$, $p < 0,05$); la regresión logística multivariada relacionó al puntaje de Glasgow y al pico de HC pos-estímulo como predictores de peores desenlaces ($p < 0,05$). En la población pediátrica, este déficit es vital para el desarrollo neurocognitivo y se debe vigilar de manera estrecha (13, 27, 47).

El DHC se ha asociado, además, a deterioro de la calidad de vida medido en QoLYS, disfunción

cognitiva y secuelas psiquiátricas, estas últimas usualmente clasificadas como depresión o depresión atípica. Maric *et al.* (15) estudiaron en seis pacientes, con mínimo tres años postTCE, la terapia de reemplazo con HC recombinante durante 6 meses, con un seguimiento hasta por 12 meses después de suspendida la terapia y evaluaron la función cognitiva y psiquiátrica utilizando las pruebas neurocognitivas de SCL-90-R, depresión de Zung y la batería neuropsicológica completa estándar, para la confirmación diagnóstica usaron el test de estímulo con GHRH+GHRP-6 y como punto de corte un valor de < 10 ug/L, la dosis usada de HC recombinante fue de 0,3 mg en hombres y 0,4 mg en mujeres a las 20:00 horas, titulada para mantener niveles normales de IGF-1. Así, los resultados mostraron una mejoría en las habilidades cognitivas (memoria verbal y no verbal), además del mejoramiento de condiciones psiquiátricas, como disminución de la depresión, ansiedad, hostilidad, mejoramiento de relaciones interpersonales, reducción de ideación paranoide y psicosis; en tres pacientes que suspendieron la terapia, se registró un empeoramiento de la memoria, así como en esferas de ansiedad, sensibilidad interpersonal e ideas paranoideas, lo cual plantea la necesidad de más estudios que soporten esta terapia. Por otro lado, un estudio de corte transversal retrospectivo en pacientes con TCE y seguimiento a más de un año, no encontró ninguna relación del DHC con secuelas cognitivas crónicas (16).

Otro estudio experimental, metodológicamente muy limitado, usó HC recombinante por 6 meses en dos boxeadores retirados con déficit severo de HC, diagnosticados con test dinámicos de GHRH+GHRP-6 con punto de corte de HC < 10 ug/L y con 1 mg de glucagón con punto de corte < 3 ug/L, mostrando mejoría del perfil lipídico, la composición corporal y, además, en la calidad de vida medida mediante el cuestionario de calidad de vida de adultos con déficit de HC (QoL-AGHDA), dicho estudio no reportó las dosis de HC usadas (17). Muchas revisiones concluyen que se requieren más estudios para aclarar la asociación de DHC postTCE con trastornos neurocognitivos y el beneficio de la terapia de reemplazo (48).

¿Cuál es la incidencia de hipocortisolismo post TCE y con cuáles alteraciones neurocognitivas se relaciona?

En estudios prospectivos, se ha reportado una prevalencia relativamente alta de insuficiencia adrenal en la etapa inicial del TCE (14, 57), con un promedio del 13,2% (tabla 1) (5, 6, 22, 54, 57). La hipocortisolemia se ha asociado a personas jóvenes y, a mayor severidad del trauma, con un pobre desenlace neurológico y aumento de la morbimortalidad si no se realiza un tratamiento oportuno y adecuado (23, 24). Dentro del espectro clínico asociado a la deficiencia de la ACTH, se encuentra la fatiga, la palidez, la anorexia, la pérdida de peso, la debilidad, el mareo, las náuseas, el vómito, el colapso circulatorio, la fiebre y el choque refractario, este último en relación con la insuficiencia adrenal relativa secundaria al hipocortisolismo por déficit de ACTH e hipoperfusión de la glándula adrenal y su impacto en la consolidación de la respuesta catecolaminérgica al trauma (42).

Existe también una relación entre la respuesta al estrés y los niveles de cortisol en unión con síntomas psiquiátricos, particularmente con la ansiedad (23, 24, 42). Factores como la inconciencia y la amnesia postraumática pueden prevenir la conciencia de la lesión y sus consecuencias deletéreas potenciales, lo que evita una respuesta de estrés exagerada con aumento en los niveles de cortisol (23, 24, 42).

El cortisol tiene una relación fundamental con la respuesta al estrés y su ausencia relativa o definitiva tiene un impacto en el perfil cardiovascular, metabólico (lípidos y glucosa), e inmunosupresor (34). Los fenómenos neuropsiquiátricos asociados a este eje hormonal se han estudiado de manera amplia en el hipercortisolismo y en la suplencia en insuficiencia adrenal, sin embargo, en hipocortisolismo postraumático no hay evidencia. Se plantea que el papel de los glucocorticoides en la cognición (atención, memoria visual y verbal) se comporta en U según la dosis, de esta forma, el exceso o el déficit en la suplencia favorece la aparición de alteraciones neurocognitivas y psiquiátricas, y desde el punto de vista neurobiológico, las

hormonal lipofílicas atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, sumando que la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo tienen una expresión alta de receptores para glucocorticoides, lo que favorece esta teoría. Finalmente, la relación entre el eje tirotrópico y adrenal plantea siempre su estudio conjunto, antes de evaluar el beneficio de suplencia en estos ejes vitales (34).

El tamizaje del hipocortisolismo en la fase aguda es vital, un estudio (33) valoró el cortisol matutino seriado posterior a TCE en los días 1, 3, 5, 7 y 10, mostrando que un punto de corte < 12 ug/dL fue aceptado para diagnóstico de insuficiencia adrenal (IA) y la mayoría de los pacientes presentaron déficit en los días 1-3, por lo cual se recomienda su medición en los días 1-4 postTCE y entre los días 5-10, en caso de presentar síntomas sugestivos de IA como hiponatremia, hipotensión o aumento de dosis de vasopresores e hipoglicemia; una vez superada la fase aguda, por lo menos 14 días después del TCE, se sugiere medir de nuevo el cortisol si el valor se encuentra entre 3-18 ug/dL y si hay síntomas sugestivos de déficit de ACTH se sugiere realizar pruebas dinámicas.

¿Cuál es la incidencia de hipotiroidismo postTCE y con cuáles alteraciones neurocognitivas se relaciona?

En el TCE se han encontrado diversas alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas, con descensos rápidos en los niveles de T3 y T4 (42). En el TCE severo, se han demostrado niveles bajos de TSH, a diferencia del TCE leve, donde los niveles de TSH y T3 pueden aumentar (42). Se ha descrito una normalización de las hormonas tiroideas a medida que los pacientes se recuperan, incluso desde los primeros días en casos leves a moderados (42). La restauración del eje tiroideo se asocia a una lesión menos grave y a un resultado favorable a los tres meses posteriores al TCE (42). La prevalencia promedio de hipotiroidismo postraumático es del 17,8%, con una gran heterogeneidad en los estudios y las formas de medición hormonal, con un rango que oscila entre 0 y 51,6% (tabla 1) (5, 6, 8, 21, 22, 24, 30, 40, 54, 57).

La deficiencia de TSH en el hipopituitarismo se relaciona a cansancio, intolerancia al frío, constipación, caída del cabello, piel seca, disfonía y enlentecimiento cognitivo (42). La hormona tiroidea está asociada con el bienestar neuropsicológico y el funcionamiento neurocognitivo; de hecho, pacientes hipotiroideos suelen mostrar alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, la velocidad de procesamiento de la información y la pérdida de memoria, sobre todo de corto plazo (42). Modelos animales sugieren un posible mecanismo que une la función tiroidea y la cognición, y proponen que la hormona tiroidea regula la neurogénesis en el hipocampo de ratones e interviene en funciones de aprendizaje y de memoria (1, 42).

Se recomienda el tamizaje en la fase aguda antes del egreso hospitalario y seguimiento a los 3, 6 y 12 meses, ya que un número no despreciable de pacientes recuperan la función tiroidea, sin embargo, otro porcentaje de pacientes persiste con hipotiroidismo central y sus implicaciones neurocognitivas, psiquiátricas y en la rehabilitación son muy negativas (1, 34). El eje adrenal debe estudiarse siempre que se plantee la terapia de suplencia con hormona tiroidea (1, 34).

¿Cuál es la incidencia de hipogonadismo postTCE y con cuáles alteraciones neurocognitivas se relaciona?

La afección postraumática craneal del eje gonadotropo es variable con un rango que oscila entre 0 y 100%, con un promedio de 28,7%, donde se plantea que su afección es una respuesta adaptativa a la lesión aguda por inhibición, debido al exceso de cortisol en relación con el estrés o por los fenómenos directos del trauma sobre la hipófisis (tabla 1) (5, 6, 8, 21, 22, 24, 30, 40, 54, 57).

El hipogonadismo también se asocia a la alteración en la función cognitiva (30). El déficit de testosterona genera una pobre calidad de vida, alteración en la fluidez verbal, la memoria visual y el procesamiento visoespacial (43). En individuos con traumatismo craneoencefálico, los niveles bajos de testosterona parecen tener un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer (42), donde existen resultados contradictorios

sobre la mejoría cognitiva después de la suplementación con estrógenos en las mujeres con indicación luego de un TCE (42).

El eje gonadotropo tiene implicaciones críticas en las fases de transición hormonal, como la etapa puberal, Greco *et al.* (29) llevaron a cabo un estudio en un modelo animal con ratas macho en fase de transición puberal, en las cuales se simuló un lesión cerebral, se valoraron los cambios puberales y se cuantificó la testosterona 72 horas antes de la lesión y 3 meses después, identificando una reducción significativa de testosterona en la fase aguda y crónica, asociada a un déficit en el desarrollo de los órganos sexuales, función eréctil y conductas reproductivas, lo que sugiere la necesidad de estudiar a estos pacientes en su fase adulta y vigilar el desarrollo puberal de manera estrecha. Por otro lado, Grashow *et al.* (43), en un estudio de corte transversal, evaluaron a jugadores de fútbol americano con historia de concusiones y niveles bajos de testosterona o manejo farmacológico de disfunción eréctil, encontrando que el 18,3% tenía hipogonadismo primario y el 22,7% usaba medicamentos para disfunción eréctil, sumados a otros desórdenes del estado de ánimo, este estudio sugiere que se debe vigilar el eje gonadotropo en los pacientes con TCE y alguna otra manifestación clínica de alta sospecha.

En la fase aguda, la terapia de reemplazo hormonal para los ejes gonadotropo, tirotrópico y somatotropo no tiene suficiente evidencia, sin embargo, se recomienda tener valores basales a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento postrauma o en caso de presentar síntomas sugestivos de afección de alguno de estos ejes (1).

Conclusiones y retos en investigación

La detección y el abordaje tempranos del hipopituitarismo postraumático previenen y minimizan los desenlaces asociados (1, 33). El compromiso hormonal hipofisario puede ser parcial o transitorio, pero se ha relacionado también a afecciones neurocognitivas que pueden estar asociadas a alteraciones hipofisarias permanentes (tabla 1) (1, 33). Cualquier déficit

hormonal hipofisario produce un impacto notable en los entornos social, familiar y económico, no solo por el compromiso neurológico, físico y endocrino, sino también por las afecciones cognitivas, psicológicas y en la rehabilitación de estos pacientes (1, 33).

Se deben sospechar alteraciones hipofisarias en todo paciente con antecedentes de trauma craneoencefálico y trastornos neurocognitivos, esto plantea un reto para el trabajo interdisciplinar de diferentes profesionales de la salud. El endocrinólogo es vital para la sospecha, el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones hipofisarias posTCE, desde la fase aguda y hasta la etapa crónica del trauma y en pacientes con antecedentes del mismo, sin embargo, el tamizaje de la alteración hormonal en los casos de alta sospecha clínica también involucra a la medicina de urgencias, la neurocirugía, la medicina crítica y la de cuidados intensivos, y en fases subagudas involucra a la psicología clínica, la psiquiatría de enlace y la neurología, para convocar en fase crónica a la psiquiatría, la psicología, la sexología, la rehabilitación y la fisioterapia (1, 33, 57).

La investigación en esta área es incipiente en muchos países del mundo, incluso en aquellos con una alta incidencia de morbilidad por trauma craneoencefálico secundario, principalmente por violencia y accidentes de tránsito (51, 57). Estudios enfocados a tamizar el hipopituitarismo postraumático en fase aguda y el seguimiento en fases crónicas tempranas y tardías a más de 12 meses son necesarios y se sugiere, además, realizar un seguimiento con una batería de escalas neurocognitivas validadas que permitan identificar potenciales asociaciones neurocognitivas con la persistencia de HPPT (51, 57). Finalmente, el impacto económico por costos directos e indirectos en HPPT con secuelas incapacitantes no está establecido y el beneficio de la suplencia hormonal con hormona del crecimiento hace parte de los vacíos científicos en esta área que ameritan más estudios.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no declaran fuentes de financiación.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Referencias

- [1] Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: A clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev.* 2015;36(3):305–42. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1065>
- [2] Gilis-Januszewska A, Kluczyński Ł, Hubalewska-Dydejczyk A. Traumatic brain injuries induced pituitary dysfunction: a call for algorithms. *Endocr Connect.* 2020;9(5):R112–r23. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0117>
- [3] Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Fundación MEDITECH. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de adultos con trauma craneoencefálico severo. SGSS–2014, Guía No. 30 GPC–TCE. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
- [4] Saavedra MÁ, Castillo ES, Rueda K, Paternina MF, Alvaran JM. Factores que impactan en la mortalidad de los pacientes con trauma que ingresan al servicio de urgencias. *Rev Repertorio Med Cirugía.* 2020;29(3):179–84. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.913>
- [5] Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1353–61. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6506>
- [6] Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2752–6. <https://doi.org/10.1210/jc.86.6.2752>
- [7] Hacıoglu A, Kelestimur F, Tanriverdi F. Long-term neuroendocrine consequences of traumatic brain injury and strategies

- for management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15(2):123–39. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1733411>
- [8] Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, *et al.* Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004;21(6):685–96. <https://doi.org/10.1089/0897715041269713>
- [9] Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, de Marinis L, degli Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(5):679–91. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01895>
- [10] Kreitschmann–Andermahr I, Poll E, Gilsbach J. Neuroendocrinological dysfunction after subarachnoid haemorrhage. *Neurol Rehabil.* 2006;12(6):309–15.
- [11] Bondanelli M, Ambrosio MR, Cavazzini L, Bertocchi A, Zatelli MC, Carli A, *et al.* Anterior pituitary function may predict functional and cognitive outcome in patients with traumatic brain injury undergoing rehabilitation. *J Neurotrauma.* 2007;24(11):1687–97. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0343>
- [12] Kagerbauer SM, Rothoerl RD, Brawanski A. Pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2007;29(3):283–8. <https://doi.org/10.1179/016164107X165633>
- [13] Acerini CL, Tasker RC. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(7):611–9. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.7.611>
- [14] Fernandez–Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Kelestimur F, Casanueva FF. Hypopituitarism following traumatic brain injury: Determining factors for diagnosis. *Front Endocrinol.* 2010;2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00025>
- [15] Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Jasovic–Gasic M, *et al.* Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone–deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(11):770–5. <https://doi.org/10.1007/BF03350340>
- [16] Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Zivkovic V, Djurovic B, Jovanovic V, *et al.* Chronic cognitive sequelae after traumatic brain injury are not related to growth hormone deficiency in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17(5):696–702. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02910.x>
- [17] Tanriverdi F, Unluhizarci K, Karaca Z, Casanueva FF, Kelestimur F. Hypopituitarism due to sports related head trauma and the effects of growth hormone replacement in retired amateur boxers. *Pituitary.* 2010;13(2):111–4. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0204-0>
- [18] Quijano Martínez MC, Cuervo Cuesta MT. Alteraciones cognoscitivas después de un trauma craneoencefálico. *Acta Colomb Psicol.* 2011;14:71–80.
- [19] Dusick JR, Wang C, Cohan P, Swerdloff R, Kelly DF. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *Pituitary.* 2012;15(1):2–9. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0130-6>
- [20] Prodam F, Caputo M, Belcastro S, Garbaccio V, Zavattaro M, Samà MT, *et al.* Quality of life, mood disturbances and psychological parameters in adult patients with GH deficiency. *Panminerva Med.* 2012;54(4):323–31.
- [21] Wilkinson CW, Pagulayan KF, Petrie EC, Mayer CL, Colasurdo EA, Shofer JB, *et al.* High prevalence of chronic pituitary and target–organ hormone abnormalities after blast–related mild traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2012. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00011>
- [22] Baxter D, Sharp DJ, Feeney C, Papadopoulou D, Ham TE, Jilka S, *et al.* Pituitary dysfunction after blast traumatic brain injury: The UK BIOSAP study. *Ann Neurol.* 2013;74(4):527–36. <https://doi.org/10.1002/ana.23958>

- [23] Rosario ER, Aqeel R, Brown MA, Sanchez G, Moore C, Patterson D. Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury affects functional improvement during acute inpatient rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil.* 2013;28(5):390–6. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e318250eac6>
- [24] Rosario ER, Bustos MR, Moore C. Hypothalamic pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *Soc Care Neurodisability.* 2013;4(3):134–46. <https://doi.org/10.1108/SCN-12-2012-0006>
- [25] Zaben M, El Ghouli W, Belli A. Post-traumatic head injury pituitary dysfunction. *Disabil Rehabil.* 2013;35(6):522–5. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.697252>
- [26] Pekic S, Popovic V. Alternative causes of hypopituitarism: Traumatic brain injury, cranial irradiation, and infections. *Handbook Clin Neurol.* 2014;124:271–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00018-6>
- [27] Richmond E, Rogol AD. Traumatic brain injury: Endocrine consequences in children and adults. *Endocrine.* 2014;45(1):3–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0049-1>
- [28] Zgaljardic DJ, Durham WJ, Mossberg KA, Foreman J, Joshipura K, Masel BE, *et al.* Neuropsychological and physiological correlates of fatigue following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2014;28(4):389–97. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.884242>
- [29] Greco T, Hovda DA, Prins ML. Adolescent TBI-induced hypopituitarism causes sexual dysfunction in adult male rats. *Dev Neurobiol.* 2015;75(2):193–202. <https://doi.org/10.1002/dneu.22218>
- [30] Ioachimescu AG, Hampstead BM, Moore A, Burgess E, Phillips LS. Growth hormone deficiency after mild combat-related traumatic brain injury. *Pituitary.* 2015;18(4):535–41. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0606-5>
- [31] Paterniti I, Cordaro M, Navarra M, Esposito E, Cuzzocrea S. Emerging pharmacotherapy for treatment of traumatic brain injury: Targeting hypopituitarism and inflammation. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015;20(4):583–96. <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.1058358>
- [32] Renner CI. Interrelation between neuroendocrine disturbances and medical complications encountered during rehabilitation after TBI. *J Clin Med.* 2015;4(9):1815–40. <https://doi.org/10.3390/jcm4091815>
- [33] Tanriverdi F, Kelestimur F. Neuroendocrine disturbances after brain damage: An important and often undiagnosed disorder. *J Clin Med.* 2015;4(5):847–57. <https://doi.org/10.3390/jcm4050847>
- [34] Zihl J, Almeida OF. Neuropsychology of neuroendocrine dysregulation after traumatic brain injury. *J Clin Med.* 2015;4(5):1051–62. <https://doi.org/10.3390/jcm4051051>
- [35] Karaca Z, Tanriverdi F, Ünlühizarci K, Kelestimur F. GH and Pituitary Hormone Alterations after Traumatic Brain Injury. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;138:167–91. <http://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.10.010>
- [36] Karamouzis I, Pagano L, Prodam F, Mele C, Zavattaro M, Busti A, *et al.* Clinical and diagnostic approach to patients with hypopituitarism due to traumatic brain injury (TBI), subarachnoid hemorrhage (SAH), and ischemic stroke (IS). *Endocrine.* 2016;52(3):441–50. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0796-2>
- [37] Casano-Sancho P. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: Are there definitive data in children? *Arch Dis Child.* 2017;102(6):572–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311609>
- [38] Masel BE, Zgaljardic DJ, Forman J. Post-traumatic hypopituitarism and fatigue. *Neuropsychol Rehabil.* 2017;27(7):1071–9. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1125374>

- [39] Tan CL, Alavi SA, Baldeweg SE, Belli A, Carson A, Feeney C, *et al.* The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults: British Neurotrauma Group guidance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(11):971–81. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315500>
- [40] Undurti A, Colasurdo EA, Sikkema CL, Schultz JS, Peskind ER, Pagulayan KF, *et al.* Chronic hypopituitarism associated with increased postconcussive symptoms is prevalent after blast-induced mild traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00072>
- [41] Benvenga S. The history of pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *Pituitary*. 2019;22(3):229–35. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00949-9>
- [42] Caputo M, Mele C, Prodam F, Marzullo P, Aimaretti G. Clinical picture and the treatment of TBI-induced hypopituitarism. *Pituitary*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00956-w>
- [43] Grashow R, Weisskopf MG, Miller KK, Nathan DM, Zafonte R, Speizer FE, *et al.* Association of Concussion Symptoms With Testosterone Levels and Erectile Dysfunction in Former Professional US-Style Football Players. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1428–38. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2664>
- [44] Gray S, Bilski T, Dieudonne B, Saeed S. Hypopituitarism After Traumatic Brain Injury. *Cureus*. 2019;11(3):e4163. <https://doi.org/10.7759/cureus.4163>
- [45] Kelestimur F. Neuroendocrine responses to traumatic brain injury. *Pituitary*. 2019;22(3):199–200. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00963-x>
- [46] Oberholzer M, Müri RM. Neurorehabilitation of Traumatic Brain Injury (TBI): A Clinical Review. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(3). <https://doi.org/10.3390/medsci7030047>
- [47] Ortiz JB, Sukhina A, Balkan B, Harootunian G, Adelson PD, Lewis KS, *et al.* Epidemiology of Pediatric Traumatic Brain Injury and Hypothalamic–Pituitary Disorders in Arizona. *Front Neurol*. 2019;10:1410. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01410>
- [48] Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00957-9>
- [49] Temizkan S, Kelestimur F. A clinical and pathophysiological approach to traumatic brain injury-induced pituitary dysfunction. *Pituitary*. 2019;22(3):220–8. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00941-3>
- [50] Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary*. 2019;22(3):296–304. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0917-z>
- [51] Jimenez-Canizales CE, Pinzon-Tovar A, Cuellar Azuero MI. Dysregulation of the pituitary gland axes: an acute marker for a chronic process? *Pituitary*. 2020;23(5):610–1. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01022-1>
- [52] Song YM. Traumatic brain injury-associated hypopituitarism—A case report with mini review. *J Intern Med Taiwan*. 2020;31(5):359–71.
- [53] Yuen KC, Masel BE, Reifschneider KL, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Pyles RB. Alterations of the GH/IGF-I Axis and Gut Microbiome after Traumatic Brain Injury: A New Clinical Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):E3054–E64. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa398>
- [54] Lee J, Anderson LJ, Migula D, Yuen KC, McPeak L, Garcia JM. Experience of a Pituitary Clinic for US Military Veterans with Traumatic Brain Injury. *J Endocr Soc*. 2021;5(4). <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab005>
- [55] Mele C, Pingue V, Caputo M, Zavattaro M, Pagano L, Prodam F, *et al.* Neuroinflammation and Hypothalamic–Pituitary Dysfunction: Focus of Traumatic

- Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5). <https://doi.org/10.3390/ijms22052686>
- [56] Popp KH, Gröner JB, Stalla GK. Pituitary gland and contact sports. *Gynakol Endokrinol.* 2021;19(3):196–204. <https://doi.org/10.1007/s10304-021-00397-4>
- [57] Pinzón-Tovar A, González GA, Gonzales JC, Jimenez-Canizales CE. Adenohipófisis en la fase aguda del trauma craneoencefálico severo, estudio descriptivo. *Acta Colomb Cuidado Intensivo.* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2022.08.001>
- [58] Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Gurnell M, Drummond JB, *et al.* Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of The Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *Endocr Connect.* 2022;11(11). <https://doi.org/10.1530/EC-22-0378>
- [59] DANE. Proyecciones de población. Bogotá, Colombia: DANE; 2022. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>



ENTREGAMOS CONFIABILIDAD Y PRECISIÓN EN NUESTROS RESULTADOS

BUSCAMOS EN TU INTERIOR, LA CLAVE DE TU BIENESTAR.

Te invitamos a conocer nuestros

SERVICIOS



Conoce nuestras

PRUEBAS DINÁMICAS

Desde el inicio de LIH, estas pruebas han sido una fortaleza institucional por la amplia experiencia en su realización y el acompañamiento médico en la interpretación de resultados. Su fundamento técnico es la estimulación o supresión hormonal que valora el eje global entre hipotálamo, hipófisis y el órgano blanco, basados en el principio de retroalimentación (Positiva o negativa).

SEDES

Contamos con **14 SEDES**, que cumplen con todos los requisitos de ley para la prestación de servicios ambulatorios, brindando comodidad a nuestros pacientes y ubicadas en puntos estratégicos de las ciudades de **BOGOTÁ, CHÍA Y CALI**.

Bogotá

- TOBERIN**
Carrera 21 No. 166 - 81 / 77
- BOSQUE**
Calle 134 No. 7B - 83 | Consultorio 420
- UNICENTRO**
Calle 127 No. 14 - 12
- SANTA BÁRBARA**
Carrera 7 No. 121 - 95
- PASADENA**
Calle 106 No. 56 - 41 | PISO 2
- ALMIRANTE COLÓN**
CARRERA 16 # 84A - 09 | CONSULTORIO 613
- COUNTRY CIMA**
CALLE 83 # 16A - 44 | CONSULTORIO 208
- CMC - COUNTRY MEDICAL CENTER**
CARRERA 19A # 82 - 85 | CONSULTORIO 223

Chía

CHÍA, CUNDINAMARCA
AV. PRADILLA # 5 - 31 ESTE | LOCAL 1-27

Cali






CALI, VALLE DEL CAUCA
AVENIDA ESTACIÓN # 5N - 45



Escanea el código para
MÁS INFORMACIÓN

Revisión

Resistencia a la hormona tiroidea: revisión de la literatura

Andrés Flórez Romero ¹, Yesid Camilo Hurtado Amézquita  ¹, Luz Mery León Muñoz ¹,
Carlos Arturo Révérend Lizcano ¹

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

Cómo citar: Flórez-Romero A, Hurtado-Amézquita YC, León-Muñoz LM, Révérend-Lizcano CA. Resistencia a la hormona tiroidea: revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e741. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.741>

Recibido: 27/Abril/2022

Aceptado: 20/Septiembre/2022

Publicado: 22/Febrero/2023

Resumen

Contexto: la resistencia a la hormona tiroidea representa a un grupo de síndromes caracterizados por la disminución de la sensibilidad a esta hormona. Se han descrito tres factores que promueven la resistencia: mutaciones de los genes que codifican para el receptor nuclear de T3 (*TRA* y *TRB*), alteraciones en el transporte celular de T4 y T3 y defectos en la conversión de T4 a T3 mediada por deiodinasas.

Objetivo: describir las distintas formas de resistencia de la hormona tiroidea, desde puntos de vista clínicos, fisiopatológicos, genéticos y moleculares.

Metodología: las bases de datos PubMed y Medline fueron consultadas con el fin de obtener referencias cruzadas que vincularan las palabras clave de manera relevante con aspectos clínicos, fisiopatológicos, genéticos y moleculares. Se usaron adicionalmente recursos del sitio web del NCBI en lo que respecta a aspectos genéticos.


Resultados: las referencias encontradas mediante la búsqueda realizada permitieron hacer una exposición integrada desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, asociados a los aspectos genéticos y moleculares de la resistencia a la hormona tiroidea.

Conclusiones: se reconoce la importancia de saber las causas y las manifestaciones sindrómicas de la resistencia a la hormona tiroidea, lo cual permite hacer intervenciones personalizadas basadas en la clínica.

Palabras clave: resistencia a la hormona tiroidea, receptores hormona tiroidea, hormona estimulante de tiroides, hipotiroidismo.

Destacados

- La resistencia a la hormona tiroidea representa a un grupo de síndromes caracterizados por la disminución de la sensibilidad tisular a esta hormona.
- Los síndromes de resistencia a hormona tiroidea son un grupo de síndromes de causa genética que se deben a diferentes mutaciones, ya sea en los genes que codifican para los receptores nucleares, alteraciones en el transporte de la hormona tiroidea a través de la membrana celular o defectos en la conversión de T4 a T3 mediada por las deiodinasas.
- Reconocer y diferenciar las alteraciones fisiopatológicas de los diferentes síndromes de resistencia a la hormona tiroidea, al igual que sus manifestaciones clínicas, permite un acercamiento a la práctica de la medicina personalizada con un enfoque interdisciplinario.

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

Thyroid hormone resistance: a review of the literature

Abstract

Background: Thyroid hormone resistance represents a group of syndromes characterized by decreased sensitivity to this hormone. Three factors that promote resistance have been described: mutations in genes that code for the T3 nuclear receptor (TRA and TRB), alterations in the cellular transport of T4 and T3, and defects in the conversion of T4 to T3 mediated by deiodinases.

Purpose: To describe the different forms of thyroid hormone resistance, from clinical, pathophysiological, genetic and molecular points of view.

Methodology: The PubMed and MedLine databases were consulted in order to obtain cross-references that linked the keywords in a relevant way with clinical, pathophysiological, genetic and molecular aspects. Resources from the NCBI website were also used, especially with regard to some genetic aspects.

Results: The references found through the search carried out allowed an integrated exposition of the clinical and pathophysiological aspects associated with the genetic and molecular aspects of thyroid hormone resistance.

Conclusions: The importance of knowing the causes and syndromic manifestations of thyroid hormone resistance is recognized, which allows personalized interventions based on the clinic.

Keywords: resistance to thyroid hormone, thyroid hormone receptors, thyroid stimulating hormone, hypothyroidism.

Highlights

- Thyroid hormone resistance represents a group of syndromes characterized by decreased tissue sensitivity to this hormone.
- Thyroid hormone resistance syndromes are a group of syndromes with a genetic cause, which are due to different mutations, either in the genes that code for nuclear receptors, alterations in the transport of thyroid hormone through the cell membrane or defects in the conversion of T4 to T3 mediated by deiodinases.
- Recognizing and differentiating the pathophysiological alterations of the different thyroid hormone resistance syndromes, as well as their clinical manifestations, allows an approach to the practice of personalized medicine with an interdisciplinary approach.

Introducción

La glándula tiroides se caracteriza por sintetizar y secretar dos hormonas conocidas como tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3). En los tejidos diana, el 80% de la T3 se produce a partir de la T4 mediante el proceso de deiodinación catalizado por deiodinasas (1).

La entrada y la salida de las hormonas tiroideas y sus metabolitos a través de la membrana de las células diana requiere la presencia de proteínas de membrana con función de transporte y aunque existen varias proteínas transportadoras de hormonas tiroideas pertenecientes a la familia de transportadores de aniones orgánicos (OATP) y el transportador de sodio taurocolato (NTCP), la de mayor relevancia desde el punto de vista fisiopatológico es el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8). Esta proteína transporta de manera muy específica tanto a T4 como a T3, teniendo un papel importante, no solo en la acción celular de las hormonas tiroideas, sino también en su secreción por la glándula tiroides (1).

Las diversas acciones biológicas de las hormonas tiroideas están mediadas por una serie de proteínas, entre las que encontramos receptores ubicados en la membrana celular que tramitan acciones no genómicas de las hormonas tiroideas y transportadores de la superficie celular, los cuales permiten el ingreso de estas hormonas al interior de la célula. Las deiodinasas que transforman las hormonas tiroideas T4 y T3 a metabolitos con menor contenido de yodo y así, controlan la acción metabólica citoplasmática de la hormona tiroidea. Finalmente, los receptores nucleares se unen con mayor afinidad o exclusividad a la T3 y, de esta manera, las acciones genómicas de la hormona tiroidea (HT) están mediadas por la T3. Las alteraciones que afectan a cada uno de estos componentes se han venido asociando cada vez más con mayores argumentos a una reducción de la sensibilidad de las células blanco frente a la acción de la HT (1).

La T3 se une a receptores nucleares, de modo que regula la expresión génica y las isoformas de los receptores de las hormonas tiroideas (TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2) están codificadas por distintos

genes (*THRA*: *Thyroid Hormone Receptor Alfa* y *THRB*: *Thyroid Hormone Receptor Beta*), ubicados en los cromosomas 17q21.1 y 3p24.2 respectivamente, los cuales muestran diferentes distribuciones de expresión en los tejidos (2, 3).

Desde el punto de vista genético se puede afirmar que la disminución o incluso la pérdida de la función de cualquiera de los componentes antes descritos afecta de manera negativa la respuesta de la célula blanco a la hormona tiroidea, pero particularmente hablando de las acciones genómicas del receptor, será afectada negativamente la expresión de genes que se transcriben por la asociación del receptor a coactivadores, en tanto que aquellos que son reprimidos por la asociación del receptor a correpresores permanecerían expresados, es decir, serían regulados positivamente.

Los síndromes de resistencia a la hormona tiroidea (RHT) tienen un origen genético y se caracterizan por la disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. La forma clásica se debe en la mayoría de los casos a mutaciones en el gen *THRB* que codifica para uno de los dos tipos del receptor nuclear de T3, el TR β 1 y 2 (1, 4). También se consideran estados de RHT a las alteraciones en el transporte celular de T3 y T4, y a la conversión de T4 a T3 mediada por las deiodinasas (1). Además, existe una forma clínica de resistencia, indistinguible de la forma clásica, en la que no existen mutaciones en el receptor de la HT y esta es de causa desconocida.

En la actualidad no se cuenta con registros de la presentación de dicha alteración en Colombia, solo se conocen algunas series de casos con dicha alteración (5). A nivel internacional se ha conocido que la incidencia de la resistencia a la hormona tiroidea alfa podría corresponder a 1 de cada 40 000 personas (3), mientras que la resistencia a la hormona tiroidea beta se encuentra alrededor de 1 en 40 000 a 1 en 50 000 casos, algo que se ha mantenido a lo largo de las últimas revisiones (5, 6). Si bien estos son síndromes poco frecuentes, representan un reto diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica.

En esta revisión se busca hacer un acercamiento descriptivo de la resistencia a la hormona tiroidea, tanto desde el punto de vista

clínico y fisiopatológico, como desde los aspectos genéticos y moleculares.

Resistencia a la hormona tiroidea secundaria a mutaciones en el receptor

Los efectos genómicos de la hormona tiroidea T3 están mediados por receptores codificados por dos genes. El gen *THRA* que está ubicado en el cromosoma 17q21.1 y que codifica las isoformas TR α 1 y TR α 2. La isoforma TR α 1 representa aproximadamente el 80% de los receptores de HT expresados en el cerebro, también se encuentra en el hueso, el intestino y el músculo cardíaco. La isoforma TR α 2 difiere de la TR α 1 en el dominio carboxi-terminal y no puede unirse a T3, pero conserva las propiedades de unión al ADN y se considera un modulador de la acción de la HT. Por otro lado, existen otras isoformas del receptor TR α 1 que carecen del dominio de unión al DNA, pero conservan el dominio de unión a T3 y se investiga sobre su posible papel en acciones no genómicas de la hormona tiroidea. El gen *THRB* está ubicado en el cromosoma 3p24.2 y codifica para las isoformas TR β 1 y TR β 2 (7). La isoforma de TR β 2 se expresa principalmente en el hipotálamo, la hipófisis, la retina y el oído interno y TR β 1 es la isoforma principal en el hígado, los riñones y también se expresa ampliamente en el cerebro (8). Además, las isoformas TR β 1 y TR β 2 se expresan en el hipocampo, en una región aparentemente implicada en la proliferación de progenitores neuronales (9, 10).

Resistencia a la hormona tiroidea beta

La resistencia a la hormona tiroidea beta (RHT β) es una condición rara causada por mutaciones en el gen *THRB* (8). La primera descripción de RHT β fue realizada en 1967 en una familia con sordera congénita y epífisis punteadas (unión de los centros de osificación que forman un único punto irregular y punteado). La prevalencia de la enfermedad no está clara, ya que los programas de detección de rutina para el hipotiroidismo congénito se basan únicamente en la determinación de TSH que con frecuencia es normal en esta condición (11).

La mayoría de los casos de RHT β (85–90%) se deben a variantes heterocigotas en el gen *THRB*. Se

han identificado 317 mutaciones en el gen *THRB* en ClinVar (12 hasta enero del 2022) y se caracterizan por un patrón de herencia autosómica dominante (80% de los casos) o esporádica (20% de los casos) (4, 7). En el 15% de los sujetos con un fenotipo similar a RHT β , el defecto genético sigue siendo desconocido y este es llamado "No-TR-RHT" (8).

Las mutaciones del gen *THRB* se han relacionado con una alteración de la unión del receptor con T3, conservando la capacidad de homoy heterodimerización, o a una capacidad aberrante de disociarse del correpressor en presencia de T3. La serie de repeticiones hidrófobas (región "fría"), crucial para la formación de homodímeros y heterodímeros del receptor de HT (incluidos los coactivadores y correpresores) que no suelen presentar mutaciones. Las mutaciones de *THRB* se agrupan predominantemente en tres puntos 'calientes' en la región c-terminal de THR β , involucrados con la unión a la hormona T3 y ubicados entre los aminoácidos 234-282, 310-353 y 429-461 de la proteína (13).

Un estudio retrospectivo de 14 pacientes con RHT β y manifestaciones tardías del síndrome de resistencia a la HT identificó que todos presentaron mutaciones puntuales, ubicadas entre los exones del 7 al 10 dentro del dominio de unión a T3. El estudio *in vitro* mostró que el RHT β mutado (H271D) podía unirse al correpressor del receptor nuclear (NcoR) y al coactivador del receptor de esteroides 3 (SRC3), pero no podía liberar al NcoR cuando se trataba con T3. Así, hubo un total de siete pacientes con resistencia a hormona tiroidea de forma generalizada, cuatro pacientes mostraron eutiroidismo y tres de ellos tuvieron bocio. Por otro lado, otros tres pacientes mostraron disfunción tiroidea con edad de inicio antes de los 10 años y todos los pacientes con manifestación temprana presentaron baja estatura y diferentes grados de trastorno del aprendizaje (14).

Los casos descritos de pacientes homocigotos se caracterizan por tener bocio y sordo-mutismo. Por el contrario, los sujetos heterocigotos son fenotípicamente normales, por lo tanto, una cantidad reducida de RHT β no produce haploinsuficiencia y en estos casos el receptor mutante conserva sus propiedades de unión al ADN y la dimerización (9).

La RHT β se caracteriza por niveles elevados séricos de T4L, T3L y rT3, acompañados de TSH sérica normal o elevada (4). El cuadro clínico de RHT β varía desde manifestaciones de hipertiroidismo, dadas por exceso de HT en aquellos órganos que principalmente expresan TR α (corazón y hueso) o manifestaciones de hipotiroidismo en tejidos que expresan TR β (hígado, riñón, hipófisis, retina, cerebro y glándula tiroidea). La hipercolesterolemia, retraso del crecimiento y alteraciones en el aprendizaje (sugestivas de hipotiroidismo), pueden coexistir con pérdida de peso, intolerancia al calor, hiperactividad y taquicardia (típico del hipertiroidismo) (9).

Las manifestaciones clínicas de la RHT β clásicamente se han clasificado en dos subgrupos de acuerdo con la ausencia o la presencia de síntomas de tirotoxicosis, resistencia hipofisaria selectiva (SRHT) y resistencia a la hormona tiroidea generalizada (GRHT). Los pacientes con SRHT muestran síntomas variables de hipertiroidismo, pero por el contrario, los sujetos con GRHT exhiben un "hipotiroidismo compensado", en donde se controla el efecto de los altos niveles de HT.

La eficiencia de este mecanismo compensatorio es variable en cada individuo y en diferentes tejidos, así como en diferentes periodos de la vida. Las mutaciones del gen *THRB* encontradas tanto en GRHT como en SRHT pueden ser las mismas y los pacientes de una misma familia pueden presentar cualquiera de las formas. De hecho, los pacientes con SRHT tienen niveles normales de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), marcador de la acción de la hormona tiroidea periférica, elevada en el hipertiroidismo, por lo tanto, la insensibilidad a la acción de la hormona tiroidea está presente no solo en la región hipotalámica-hipofisaria, sino también en el hígado, que es en donde principalmente se produce esta proteína (9).

El fenotipo cardiaco se ha estudiado en varias cohortes de pacientes con diferentes mutaciones y con frecuencia presentan taquicardia y palpaciones, aunque el flutter o la fibrilación auricular se ha reportado hasta un 20% de los pacientes. Además, las funciones cardiacas sistólicas y diastólicas están deterioradas en

comparación con los sujetos hipertiroideos o eutiroideos, pero no se han informado casos de insuficiencia cardíaca y no se ha encontrado correlación entre el genotipo y el fenotipo cardíaco. En la tabla 1 se pueden observar las principales características clínicas de los pacientes con resistencia a la HT asociada a mutaciones en los receptores α y β (15).

El principal diagnóstico diferencial de esta condición es el tirotropoma (tumor hipofisario productor de TSH) y se caracteriza por un patrón bioquímico de HT similar a la RHT β y bocio en el 94% de los pacientes, sin embargo, a diferencia de la RHT β , presenta un incremento de la subunidad α y la SHBG. Además, la resonancia nuclear magnética de silla turca permite identificar el adenoma y en casos de difícil diagnóstico es necesario realizar: una medición de la TSH posterior al estímulo con TRH (negativo en tirotropoma y positivo en RHT β), una prueba de supresión con T3 (no supresión de la TSH en tirotropoma y supresión en RHT β) (16), o una prueba para definir la respuesta de la TSH a análogos de somatostatina de corta acción, donde se administra octreotida a dosis de 100 μ g de forma subcutánea cada ocho horas, lo cual evidenció una disminución mayor de los niveles de TSH a las 2–24 horas en los casos de tirotropomas (17). El estudio genético es definitivo para la diferenciación, aunque hasta el momento en el 15% de los casos no se ha logrado identificar la causa genética (6).

El objetivo principal en el tratamiento es mantener un equilibrio entre la sobreestimulación de los tejidos que expresan TR α y aquellos que tienen TR β y presentan resistencia a la HT (8). Actualmente no existe una terapia definitiva para corregir el defecto molecular que causa RHT β , y en la mayoría de los pacientes no es necesario ningún tratamiento, ya que el bocio puede ser el único signo de la enfermedad (8, 9).

Los pacientes con taquicardia y palpitaciones en reposo pueden beneficiarse con el uso de bloqueadores β cardioselectivos y en el caso de síntomas de tirotoxicosis severos, que no respondan a los bloqueadores β , una reducción de los niveles de hormona tiroidea puede ser beneficiosa. Esto no se puede lograr con medicamentos antitiroideos, porque el aumento de los niveles de TSH puede

incrementar el bocio, por lo que el tratamiento de elección en estos casos es la administración de compuestos tiromiméticos, como el ácido triyodotiroacético (TRIAC), el cual actualmente no se encuentra disponible en Colombia. Este compuesto, a través del mecanismo de retroalimentación, reduce la secreción de TSH y provoca una ligera disminución de los niveles circulantes de T4 (los valores de T3 no son confiables ya que el TRIAC reacciona de forma cruzada en los métodos de medición de T3) y como consecuencia de sus efectos más débiles en los tejidos periféricos, TRIAC reduce los signos y los síntomas de tirotoxicosis, particularmente a nivel cardíaco.

Se ha demostrado que TRIAC es efectivo tanto en niños como en pacientes adultos con RHT β a dosis de 1,4–2,8 mg/día, fraccionado en dos o tres administraciones (11). El uso de fármacos dopaminérgicos y análogos de somatostatina tiene un éxito limitado porque la secreción de TSH escapa rápidamente de los efectos inhibitorios de ambos fármacos, ya que la reducción de T4 estimula de forma potente la secreción de TSH (4, 9).

Resistencia a la hormona tiroidea alfa

La RHT α es un trastorno caracterizado por hallazgos de hipotiroidismo dependientes del tejido y hasta el momento se han registrado 44 mutaciones del gen THRA en ClinVar hasta enero del 2022 (12). La mayoría de las mutaciones involucran selectivamente el dominio c-terminal del TR α , generando pérdida severa de la función y otros tipos de mutaciones se asocian con una función alterada de forma variable del TR α 1 (18).

El fenotipo en estos casos es caracterizado por manifestaciones de hipotiroidismo a nivel neurológico, esquelético, gastrointestinal y miocárdico. Estos pacientes conservan una respuesta hormonal normal en el eje hipotalámico-pituitario y el hígado; la gravedad del fenotipo clínico parece estar asociada con la ubicación y el tipo de mutación en THRA. Cuando se presentan mutaciones heterocigotas en este gen, las anomalías observadas incluyen anemia, estreñimiento y retraso en el crecimiento y el desarrollo (9).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y paraclínicas de la resistencia de la hormona tiroidea

	RHTα	RHTβ
Sistema cardiovascular	Bradycardia.	Taquicardia.
Riesgo cardiovascular		Disminución de la sensibilidad a la insulina y dislipidemia.
Sistema gastrointestinal	Estreñimiento severo.	
Cráneo Sistema visual y auditivo	Macrocefalia.	Daltonismo (mutación homocigota gen <i>THRB</i>) Discapacidad auditiva conductiva o neurosensorial (mutación homocigota gen <i>THRB</i>).
Sistema neurológico	Deterioro cognitivo.	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad o deterioro cognitivo variable.
Anormalidades esqueléticas	Displasia esquelética o falla de crecimiento desproporcionada.	Retraso en la maduración ósea (1/3 niños), sin impacto en la talla final. Epífisis punteadas, facies dismórficas y escápulas aladas (mutación homocigota gen <i>THRB</i>). Disminución de la densidad mineral ósea y riesgo de fracturas en adultos.
Sistema inmune		Mayor frecuencia de infecciones respiratorias (concentraciones reducidas de inmunoglobulinas y regulación anormal de granulocitos y linfocitos).
Embarazo		Riesgo de aborto espontáneo y retraso del crecimiento intrauterino.
Asociaciones		Enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto.
Volumen tiroideo	Normal.	Bocio difuso (66–95%) o multinodular.
Parámetros de laboratorios	T3L pueden ser altos o normales, T4L y rT3 normales o bajos y TSH normal o levemente elevada.	T4 y T3 aumentados y TSH normal o alta.

Fuente: elaboración propia, adaptada de Illouz *et al.* (15).

La mutación A263V de TR α 1 mostró una pérdida parcial de la función, con niveles más altos de T3. Para TR α 2 no se identificaron fenotipos atribuibles a una mutación, por el contrario, se informaron algunas características clínicas adicionales inusuales (micrognatia, agenesia clavicular, fusión metacarpiana y sindactilia, hiperparatiroidismo y diarrea crónica) en una mujer adulta con una mutación diferente (N359Y), común tanto para TR α 1 como para TR α 2 (10).

En un estudio francés se describen dos mutaciones de *THRA* (M259T, T273A) en pacientes con RHT α . La gravedad de los dos nuevos casos de RHT α se origina en una reducción en la afinidad de unión a TR α 1 de T3 y, por lo tanto, se correlaciona con la incapacidad de los correpresores para disociarse en presencia de T3 (19).

En la RHT α los niveles séricos de T3L pueden ser altos o normales, T4L y rT3 normales o bajos,

mientras que la TSH es normal o levemente elevada (3). La terapia con levotiroxina genera la normalización de la T4L, con un aumento adicional de la T3L y niveles de TSH suprimidos, lo que sugiere una retroalimentación negativa conservada de la hormona tiroidea sobre la secreción de TSH (3).

Trastornos de la deiodinación de la hormona tiroidea

Las deiodinasas (DIOs) son una familia de enzimas que contienen selenocisteína, necesarias para la activación o inactivación de las hormonas tiroideas, en donde el selenio es pieza clave para aumentar la actividad enzimática en más de 100 veces. En la tabla 2 se describe el papel de cada una de las DIOs (20).

Tabla 2. Características de las deiodinasas

	Deiodinasa 1	Deiodinasa 2	Deiodinasa 3
Características bioquímicas			
Peso molecular (Da)	29 000	30 500	31 500
Sustratos	rT3	T4, rT3	T3, T4
Vida media	Muchas horas	20 minutos	Muchas horas
Localización	Membrana plasmática	Retículo endoplásmico	Membrana plasmática
Tejidos con alta actividad	Hígado, riñón	SNC, hipófisis, tejido graso pardo, placenta	Placenta, SNC, páncreas
Rol fisiológico	Genera rT3, T3 y T2	Genera T3 y T2	Genera rT3 y T2
Regulación fisiológica			
Inducción	T3	Exposición al frío, sobrealimentación, catecolaminas, ácidos biliares	Injuria de tejido, TFG- β , FGF, EGF, PDGF
Represión	Abstinencia de comida, enfermedad	T3	GH, corticoides

Fuente: elaboración propia, adaptada de Luongo *et al.* (20).

Las alteraciones más comunes del metabolismo de la hormona tiroidea son adquiridas, como el síndrome de T3 bajo. Se debe tener en cuenta que la proteína de unión a SECIS 2 (SBP2) permite la incorporación de selenio en otras proteínas, por lo tanto, mutaciones en esta proteína afectan la función de las DIOs (9) y mutaciones del gen SBP2 tienen un patrón de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones homocigotas y heterocigotas (9).

Además de las anomalías en el metabolismo de la HT, el fenotipo de los individuos afectados es muy variable y el retraso del crecimiento es una característica común en todas las familias y dado que las selenoproteínas son importantes para la espermatogénesis, se ha descrito la asociación con azoospermia. Por su parte, la deficiencia dérmica de selenoenzimas antioxidantes puede generar un aumento de las especies reactivas de oxígeno, peroxidación de lípidos de membrana y daño oxidativo del ADN, con manifestaciones clínicas como la fotosensibilidad. Además, la reducción de las enzimas antioxidantes en las células inmunes se asoció con una proliferación alterada de células T y un ADN telomérico acortado, presentando anemia y linfopenia, y se ha descrito un aumento de la masa adiposa y una menor sensibilidad a la insulina en dos familias. Como adicional, colitis eosinofílica, leve pérdida auditiva bilateral de alta frecuencia, retraso del desarrollo y baja talla también han sido reportadas (9).

El principal hallazgo de laboratorio en estos casos es T4L elevada, T3L baja y rT3 elevada, asociados con niveles de TSH normales o ligeramente elevados (9).

Los ensayos clínicos con suplementos de selenio por vía oral mostraron concentraciones elevadas circulantes, sin mejorar las alteraciones en el perfil tiroideo. Por otra parte, los tocoferoles, el licopeno y otros agentes antioxidantes pueden tener un efecto positivo al reducir el daño oxidativo, como lo sugieren los experimentos preliminares *in vitro*. En un

caso japonés, el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, combinado con T3, mejoró tanto el crecimiento óseo longitudinal como la maduración (9).

Alteraciones del transporte celular de la hormona tiroidea

Desde el año 2001 se ha publicado todo lo relacionado con el sistema de transporte de hormonas tiroideas, en donde se encuentran múltiples proteínas relacionadas con esta función, entre las que encontramos la familia de transporte de aniones orgánicos polipeptídicos (OATP), polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), los transportadores de aminoácidos LAT1 y LAT2 y los transportadores de monocarboxilatos MCT8 y MCT10 (9).

La MCT8 es una proteína transmembrana (figura 1) ubicada en la membrana basolateral de las células tiroideas, al igual que en glándulas adrenales, cerebro, corazón, hígado, riñón y placenta (20). Su gen se encuentra en el cromosoma Xq13.2 y es común a otras especies, como animales (roedores, ranas y pollos) (21).

Pacientes con una mutación en el gen que codifica para MCT8 presentan alteraciones en el desarrollo neurológico a nivel cognitivo y motriz. Sobre esto, en 1944 se describió el síndrome de Allan-Herndon-Dudley (7, 18), en el que hay una alteración en el gen de esta proteína a nivel de Xq13.2 (22), caracterizado por hipotonía y distonía con posterior espasticidad. Otras manifestaciones neurológicas son atetosis, disquinesia, ataxia, hiperreflexia y clonus (19).

El perfil tiroideo se caracteriza por T4L baja, T3L alta, rT3 baja y una TSH que podría estar normal o alta (21).

En la tabla 3 se describen las alteraciones en las pruebas de función tiroidea con relación a cada uno de los tipos de RHT descritos para su diagnóstico y diagnóstico diferencial (23).

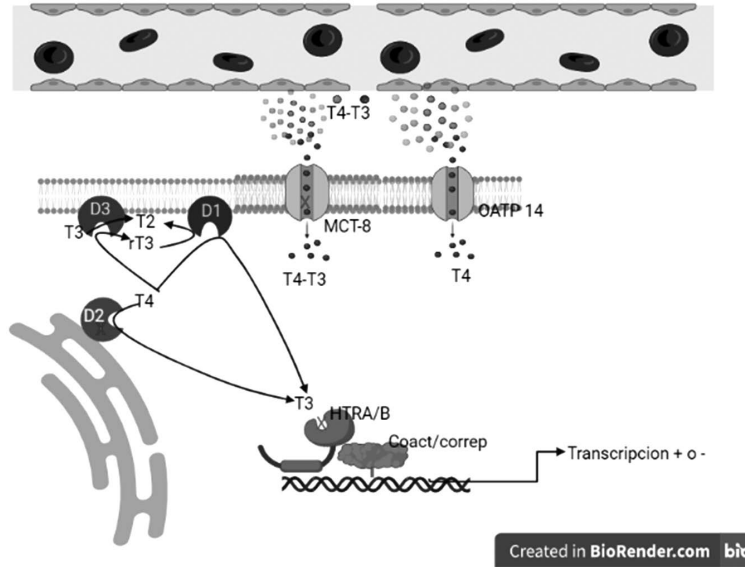


Figura 1. Acción efectora de hormona tiroidea en célula blanco

Nota aclaratoria: se puede apreciar el ingreso de la hormona tiroidea T4 y T3 a través de los transportadores MCT8 y OATP-14 hacia el interior de la célula blanco, donde la acción de las deiodinasas D2 y D1 convierten la hormona T4 en T3 activa, en tanto que la deiodinasa D3 convierte la T4 en rT3 y la deiodinasa D1 transforma la T3 y la T3 reversa en T2. Por otro lado, se muestra que la T3 activa, se une a sus receptores nucleares de hormona tiroidea THR α / β (HTRA/B) modulando las acciones genómicas de la hormona, asociadas a la unión de correpresores o coactivadores. Los sitios que se han asociado a resistencia a la hormona tiroidea se han señalado con una (X) de color rojo.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Perfil paraclínico de las mutaciones en la alteración de la acción de la hormona tiroidea

	Gen	T4 Libre	T3 Libre	TSH	T3 reversa	Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)
RHT β	<i>THRB</i>	Elevada	Elevada	Normal o ligeramente elevada	Elevada	Normal
RHT α	<i>THRA</i>	Normal o ligeramente disminuida	Elevada	Normal	Disminuida	Elevada
Defecto del transporte de hormonas tiroideas (síndrome Allan-Herndon-Dudley)	<i>MCT8</i>	Ligeramente disminuida	Aumentada	Normal o ligeramente aumentada	Disminuida	Elevada
Defecto del metabolismo de las hormonas tiroideas (deficiencia de SBP2)	<i>SBP2</i>	Elevada	Normal o ligeramente disminuida	Normal o ligeramente aumentada	Elevada	Normal

Notas aclaratorias: RHT β : resistencia a hormona tiroidea alfa, RHT α : resistencia a hormona tiroidea alfa.

Fuente: elaboración propia, adaptada de Moran *et al.* (23).

Resistencia a la hormona tiroidea relacionada con la edad

Se ha visto una relación de la resistencia a las hormonas tiroideas con la edad, ya que el envejecimiento está asociado con alteraciones de las hormonas tiroideas, junto con una serie de cambios en la capacidad de respuesta de varios tejidos. La RHT se puede atribuir a la disminución del transporte de HT a los tejidos, la no unión al receptor nuclear, la disminución de la activación de la tiroxina a la triyodotironina y las alteraciones de la HT en la expresión génica. Aunque se espera un aumento en los niveles de HT en suero, con una mayor sensibilidad a la retroalimentación negativa de HT y una mayor supresión de la TSH, existe una disminución de la sensibilidad tiroidea a la TSH y un descenso de la producción y secreción de HT. La evidencia clínica actual sugiere que la resistencia a la HT relacionada con la edad es principalmente una respuesta adaptativa del organismo que envejece (7).

Conclusión

Los síndromes de resistencia a la hormona tiroidea son un grupo de síndromes de causa genética que se deben a diferentes mutaciones, ya sea en los genes que codifican para los receptores nucleares, alteraciones en el transporte de la hormona tiroidea a través de la membrana celular o defectos en la conversión de T4 a T3 mediada por las deiodinasas. Estos síndromes se caracterizan por la disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas, generando distintas manifestaciones clínicas.

Reconocer y diferenciar las alteraciones fisiopatológicas de los diferentes síndromes de resistencia a la hormona tiroidea desde la clínica permite un acercamiento a la práctica de la medicina personalizada con un enfoque interdisciplinario.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no recibieron financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en el presente artículo.

Referencias








- [1] Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:185–96. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.02.001>
- [2] Bianco AC, Kim BW. Deiodinasas: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006;2571–9. <https://doi.org/10.1172/JCI29812>
- [3] Van Gucht AL, Moran C, Meima ME, Visser WE, Chatterjee K, Visser TJ, *et al.* Resistance to Thyroid Hormone due to Heterozygous Mutations in Thyroid Hormone Receptor Alpha. En: *Current Topics in Developmental Biology.* Academic Press Inc; 2017. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2017.02.001>
- [4] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.029>
- [5] Durán P, Mejía L, Lozano MC, Salguero F, Laverde G, Lattig MC. Resistencia a la Hormona Tiroidea en dos familias colombianas. Identificación y caracterización de mutaciones en el receptor beta de la Hormona Tiroidea. *Rev Medicina.* 2013;35(1):7–16.
- [6] Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C. Update on resistance to thyroid hormone syndrome. *Ital J Pediatr.* 2020;46:168. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00929-x>
- [7] Mooradian AD. *Age-Related Resistance to Thyroid Hormone Action, Drugs and Aging.* Springer International Publishing; 2019. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00711-7>
- [8] Vela A, Pérez-Nanclares G, Ríos I, Rica I, Portillo N, Castaño L. Thyroid hormone resistance from newborns to adults:

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

- a Spanish experience. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(8):941–9. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-1007-4>
- [9] Persani L, Campi I. Syndromes of Resistance to Thyroid Hormone Action. En: *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes.* Springer; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25905-1_5
- [10] Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone α —emerging definition of a disorder of thyroid hormone action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2636–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2317>
- [11] Singh BK, Yen PM. A clinician’s guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2017;15(3):8. <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0046-z>
- [12] National Library of Medicine (NIH). ClinVar [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- [13] Censi S, Barollo S, Watutantrige-Fernando S, Manso J, Ferrara AM, Mian C. A Novel Thyroid Hormone Receptor Beta Mutation (G357R) in a Family with Resistance to Thyroid Hormone Beta: Extending the Borders of the “hot” Region in the THRB Gene. *Thyroid.* 2019;29(3):449–51. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0201>
- [14] Han R, Ye L, Jiang X, Zhou X, Billon C, Guan W, *et al.* Characteristics of patients with late manifestation of resistance thyroid hormone syndrome: a single-center experience. *Endocrine.* 2015;50(3):689–97. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0622-x>
- [15] Illouz F, Briet C, Mirebeau-Prunier D, Bouhours-Nouet N, Coutant R, Sibilia P, *et al.* Cardiac complications of thyroid hormone resistance syndromes. *Ann Endocrinol.* 2021;82(3–4):167–9. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.008>
- [16] Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(4):R183–97. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1029>
- [17] Han R, Shen L, Zhang J, Xie J, Fang W, Sun Q, *et al.* Diagnosing Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by Short-Term Somatostatin Analogue Test. *Thyroid.* 2020;30(9):1236–44. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0470>
- [18] Moran C, Agostini M, McGowan A, Schoenmakers E, Fairall L, Lyons G, *et al.* Contrasting Phenotypes in Resistance to Thyroid Hormone Alpha Correlate with Divergent Properties of Thyroid Hormone Receptor α 1 Mutant Proteins. *Thyroid.* 2017;27(7):973–82. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0157>
- [19] Le Maire A, Bouhours-Nouet N, Soamalala J, Mirebeau-Prunier D, Paloni M, Guee L, *et al.* Two novel cases of resistance to thyroid hormone due to THRA mutation. *Thyroid.* 2020;30(8):1217–21. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0602>
- [20] Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis, *Nature Rev Endocrinol.* 2019;15:479–88. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0218-2>
- [21] Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):241–53. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.05.001>
- [22] Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, *et al.* Allan-Herndon-Dudley Syndrome and the Monocarboxylate Transporter 8 (MCT8) Gene. *Am J Hum Genet.* 2005;77(1):41–53. <https://doi.org/10.1086/431313>
- [23] Moran C, Agostini M, Visser WE, Schoenmakers E, Schoenmakers N, Offiah AC, *et al.* Resistance to thyroid hormone caused by a mutation in thyroid hormone receptor (TR) α 1 and TR α 2: Clinical, biochemical, and genetic analyses of three related patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):619–26. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70111-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70111-1)

Caso clínico

Síndrome de Marine Lenhart: reportes de caso de una presentación inusual de hipertiroidismo

Adriana Álvarez ¹, Daniela Jaramillo ¹, Ana Isabel Valencia ¹,
Estefanía Orozco ¹, Adolfo Zuluaga ¹, Natalia Aristizabal ¹

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Cómo citar: Álvarez A, Jaramillo D, Valencia AI, Orozco E, Zuluaga A, Aristizabal N. Síndrome de Marine Lenhart: Reportes de caso de una presentación inusual de hipertiroidismo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e747. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.747>

Recibido: 01/Junio/2022

Aceptado: 27/Diciembre/2022

Publicado: 15/febrero/2023

Resumen

Introducción: el síndrome de Marine Lenhart es una forma presentación poco frecuente de la enfermedad de Graves o bocio hipercaptante difuso, que se asocia a nódulos tiroideos autónomamente funcionantes. Tiene una prevalencia de 0.8–2.7 % entre los pacientes con enfermedad de Graves, se sospecha en los pacientes que requieren dosis altas de fármacos antitiroideos y su diagnóstico se basa en el hallazgo de una glándula aumentada de tamaño hiperfuncionante, asociada a uno o más nódulos dependientes de tirotropina (TSH) e histológicamente benignos. El tratamiento consiste en dosis altas de antitiroideos o yodo radiactivo y en casos seleccionados, tiroidectomía.

Objetivo: esta serie de casos tienen como objetivo determinar el perfil sociodemográfico, clínico y terapéutico de las pacientes con el síndrome de Marine Lenhart atendidas en un centro de tercer nivel de la ciudad de Medellín.


Presentación del caso: a continuación se presentarán los casos de dos pacientes, quienes consultaron por un cuadro clínico compatible con tirotoxicosis, a las cuales se les realizó una gammagrafía asociada a la ecografía y cuyos resultados establecieron el diagnóstico. Se les realizó manejo con antitiroideos hasta lograr el eutiroidismo previo a la terapia definitiva con cirugía.

Discusión y conclusión: en este artículo se discute la definición, presentación clínica, diagnóstico, y tratamiento del síndrome de Marine Lenhart. Adicionalmente, se presentan dos casos clínicos de pacientes con la enfermedad, imágenes diagnósticas, paraclínicos y enfoque clínico.

Palabras clave: hipertiroidismo, enfermedad de Graves, tirotoxicosis, nódulo tiroideo.

Destacados

- El hipertiroidismo causado por enfermedad de Graves y nódulos tiroideos con función autónoma, es conocido como el Síndrome de Marine Lenhart.
- El síndrome de Marine Lenhart es un síndrome raro que tiene una prevalencia aproximada de entre el 0,8 % y el 2,7 % de los pacientes con enfermedad de Graves.
- Se describen dos casos clínicos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marine Lenhart, realizado en un centro de tercer nivel en la ciudad de Medellín.
- Tras el control previo del hipertiroidismo con medicamentos, se ha propuesto la tiroidectomía como tratamiento de elección, ya que el elemento nodular de esta patología hace más difícil y aleatorio el uso de yodo radioactivo a dosis ablativas.

 **Correspondencia:** Natalia Aristizabal, Diagonal 75B # 2A-80/140, Clínica Las Américas, Medellín, Antioquia, Colombia.
Correo-e: naty_aristizabal@yahoo.com

Marine Lenhart syndrome: Case reports of an unusual hyperthyroidism presentation

Abstract

Introduction: Marine Lenhart syndrome is a rare form of presentation of Graves' disease or diffuse hypercaptating goiter, which is associated with autonomously functioning thyroid nodules. It has a prevalence between 0.8–2.7% among patients with Graves' disease. This pathology is suspected in patients who require high doses of antithyroid drugs, its diagnosis is based on the finding of an enlarged hyperfunctioning gland, associated with one or more thyrotropin (TSH) dependent and histologically benign nodules. Treatment consists of high doses of antithyroid or radioactive iodine, and in selected cases, thyroidectomy.

Objective: The objective of these clinical cases is to determine the sociodemographic, clinical, and therapeutic profile of patients with Marine Lenhart syndrome treated at a third level center in Medellín.

Case presentation: Therefore, we present the cases of two patients who consulted due to a clinical presentation compatible with thyrotoxicosis, who underwent a scintigraphy associated with ultrasound, and whose results established the diagnosis. Management with antithyroids was performed until euthyroidism was achieved prior to definitive therapy with surgery.

Discussion and conclusion: This article discusses the definition, clinical presentation, diagnosis and treatment of Marine Lenhart syndrome. In addition, this paper presents two clinical cases of patients with the disease, diagnostic imaging, paraclinical findings and clinical approach.

Keywords: hyperthyroidism, Graves' disease, thyrotoxicosis, thyroid nodules.

Highlights

- Hyperthyroidism caused by Graves' disease and thyroid nodules with autonomous function is known as Marine Lenhart Syndrome.
- Marine Lenhart syndrome is a rare syndrome that has an approximate prevalence of 0.8% and 2.7% in patients with Graves' disease.
- Two clinical cases of patients with a diagnosis of Marine Lenhart Syndrome, carried out in a third level center in the city of Medellín, are described.
- After prior control of hyperthyroidism with medication, thyroidectomy has been proposed as the treatment of choice, since the nodular element of this pathology makes the use of radioactive iodine at ablative doses more difficult and uncertain.

Introducción

La tirotoxicosis es el conjunto de manifestaciones clínicas que resulta del exceso de hormonas tiroideas circulantes, mientras que el hipertiroidismo es el estado clínico de tirotoxicosis inducido por un aumento anormal en la secreción de estas hormonas, debido a una hiperactividad de la glándula tiroidea; de esta manera, todo hipertiroidismo genera tirotoxicosis, sin embargo, este no es la única causa de la tirotoxicosis (1). La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo, con una incidencia de 20 a 50 casos por 100.000 habitantes y un pico de incidencia entre los 30 y 50 años (2). El síndrome de Marine Lenhart ocurre cuando en el contexto de una enfermedad de Graves o bocio hipercaptante difuso, se asocia la presencia de nódulos tiroideos autónomamente funcionantes (NTAF). Es una forma de presentación infrecuente del hipertiroidismo con

una prevalencia de 0.8–2.7% en los pacientes con enfermedad de Graves (3).

Presentación de casos

Caso clínico 1

Paciente femenina de 40 años de edad, residente en Urabá, con antecedente de cefalea de tipo migraña con aura. Consultó en el 2014 por un cuadro clínico de dos años de evolución consistente en cefalea, palpitaciones ocasionales, pérdida de peso y ansiedad. Las pruebas de laboratorio eran compatibles con tirotoxicosis, por lo que se le realiza una gammagrafía de glándula tiroidea, que reporta un bocio con tendencia a la hipercaptación con índice de atrapamiento (IA) del 7 % (valor normal (VN) 3.5–5 %), el cual presenta múltiples áreas de hipocaptación rodeadas de una hipercaptación difusa (figura 1A), que en contexto de sintomatología hipertiroidea, sugiere

como posibilidad diagnóstica el síndrome de Marine Lenhart. Posteriormente, se realizó una ecografía que evidenció una glándula tiroidea homogénea pero nodular, con presencia de una lesión dominante en el lóbulo tiroideo derecho. Al examen físico, se palpa una tiroides nodular bilateral y se descarta orbitopatía distiroidea.

Se inició manejo con metimazol en junio del 2014, posterior a la mejoría clínica y de laboratorio, se inicia desmonte del antitiroideo, logrando titular la dosis hasta 5 mg al día, asociado a propranolol de 20 mg al día. Sin embargo, al hacer la reducción de dosis del medicamento, la TSH (Hormona estimulante de la tiroides o Tirotropina) vuelve a suprimirse y la triyodotironina (T3) total vuelve al límite superior, asociado de nuevo a pérdida de peso, sin evidencia de otros signos y síntomas. El resultado de autoanticuerpos contra el receptor

de la hormona estimulante de la tiroides (TRAb) es negativo. Se realiza una nueva ecografía en la cual se evidencia crecimiento nodular bilateral, por lo cual, se indica estudio con ACAF (aspiración con aguja fina) que resulta no satisfactorio en dos oportunidades: (Bethesda 1) en nódulo del lóbulo tiroideo derecho y Bethesda 2 (lo que representa un nódulo benigno con una probabilidad de malignidad de menos del 3%) en el lóbulo tiroideo izquierdo (tabla 1) y con resultado de biopsia compatible con el síndrome de Marine Lenhart (figura 1B) por características adenomatosas. Se realizó ecografía de control en el 2016, donde se evidenció estabilidad en el patrón de crecimiento nodular con tendencia a la disminución, se optó por manejo médico por consideración de la paciente asociado a observación ecográfica.

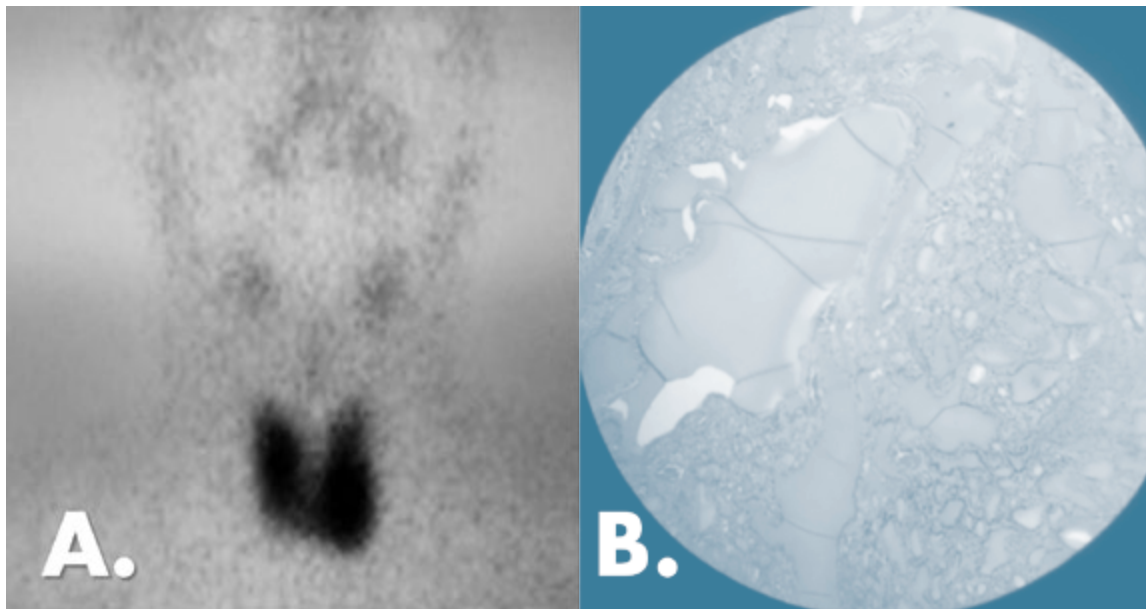


Figura 1A. Gammagrafía de tiroides compatible con síndrome de Marine Lenhart

Figura 1B. Patología compatible con síndrome de Marine Lenhart, caso 1 (tinción Hematoxilina-Eosina, 40X)

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Resultados de ecografías de las dos (2) pacientes

Parámetros de la ecografía	Paciente caso 1	Paciente caso 2
Características de la tiroides	Glándula homogénea	
Tamaño y características del/ los nódulos del lóbulo tiroideo derecho	10 milímetros (mm)	Diámetro longitudinal de 7 mm
	Diámetro transversal de 12 mm	Diámetro transversal de 7 mm
	Diámetro oblicuo de 16 mm	
	Nódulo ovalado hipoecoico con microcalcificaciones, vascularización central y periférica	Lesión isoecoica con un halo hipoecoico, vascularización periférica, sin microcalcificaciones
Tamaño y características del/ los nódulos del lóbulo tiroideo izquierdo	Diámetro longitudinal de 10 mm	Diámetro longitudinal de 14 mm
	Diámetro transversal de 17 mm	Diámetro transversal de 8 mm
	Diámetro oblicuo de 27 mm.	
	Nódulo ovalado, hipoecoico con microcalcificaciones, vascularización central y periférica	Lesión isoecoica con un halo hipoecoico, vascularización periférica, sin microcalcificaciones
Otras lesiones	Lesión quística en lóbulo tiroideo derecho con septo en polo superior de 15 mm de alto por 10 mm de ancho por 17 mm de diámetro oblicuo	

Fuente: elaboración propia.

Caso clínico 2

Paciente femenina de 52 años, residente de Santa Fe de Antioquia, quien consultó en el 2017 por un cuadro clínico de un año de evolución consistente en ansiedad, pérdida de peso y palpitations. Al examen físico se encuentra la tiroides palpable asimétrica izquierda, el resto del examen y la anamnesis dentro los parámetros normales, sin orbitopatía distiroidea. Debido al cuadro clínico compatible con tirotoxicosis, se sospecha y confirma por laboratorio, se ordena estudio con gammagrafía de tiroides y se inicia tratamiento con metimazol a dosis de 20 mg al día

en junio de 2017, no se inicia betabloqueador al no hallarse indicación para el mismo en el momento.

En la gammagrafía de tiroides, se evidenció la presencia de un bocio heterogéneo hipercaptante, sugiriendo un posible diagnóstico de síndrome de Marine Lenhart, IA 9 % (figura 2A). La ecografía de tiroides reportó la presencia de un nódulo tiroideo dominante izquierdo hipervascularizado de 11 x 10 mm sin características sospechosas de malignidad. Tras el inicio del tratamiento, la paciente presenta mejoría clínica importante y normalización del perfil tiroideo, por lo cual se inicia el desmonte del antitiroideo con vigilancia

activa logrando suspenderlo, pero 6 meses después con nueva supresión de la TSH y T3T por encima del límite superior normal, con reaparición de los síntomas de tirotoxicosis. La ecografía de tiroides muestra cambios en las características del nódulo tiroideo izquierdo (tabla 1) y se indica estudio por ACAF que resulta no satisfactorio

(Bethesda 1) y con resultado de biopsia compatible con el síndrome de Marine Lenhart (figura 2B) por características adenomatosas; por lo cual, se reinicia metimazol a bajas dosis, asociado en este momento a betabloqueador y se remite a cirugía para considerar manejo definitivo.

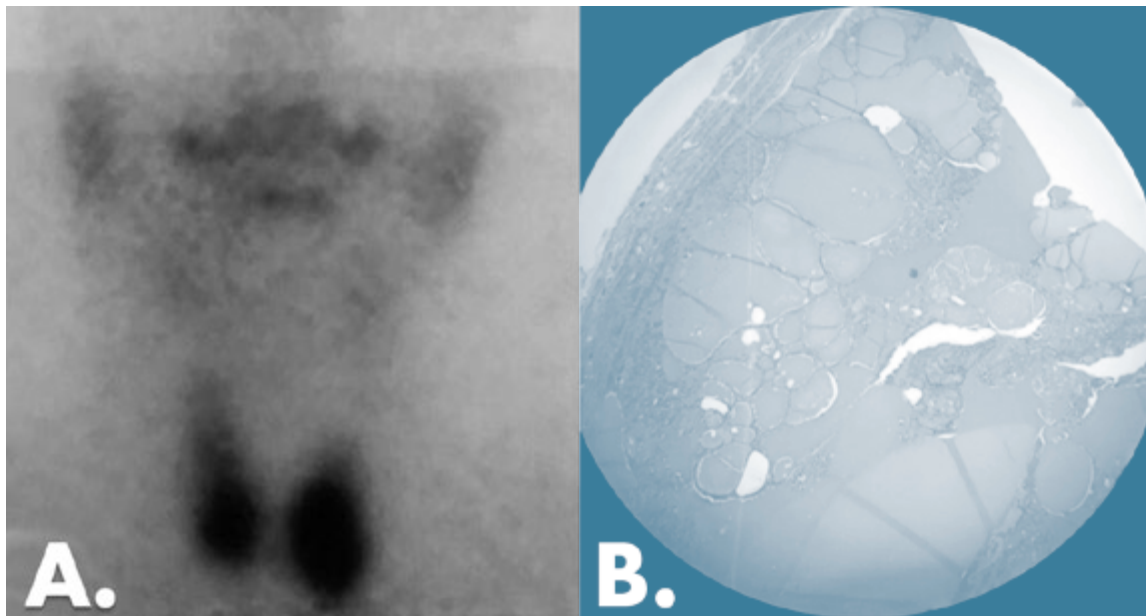


Figura 2A. Gammagrafía de tiroides compatible con síndrome de Marine Lenhart

Figura 2B. Patología compatible con síndrome de Marine Lenhart, caso 2 (tinción Hematoxilina-Eosina, 40X)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El síndrome de Marine Lenhart, Graves con bocio multinodular o simplemente Graves nodular, es una causa de tirotoxicosis por hipertiroidismo, fue acuñado en 1911 por Marine y Lenhart cuando describieron once casos de bocio exoftálmico con nódulos y con una alta concentración intranodular de yodo (4).

Este síndrome constituye una forma infrecuente de presentación de la enfermedad de Graves, esta última se caracteriza por ser la principal causa de tirotoxicosis en países con suficiencia de yodo (5) y al igual que la mayoría de enfermedades autoinmunes, es más común en

la población femenina (6). Tiene una incidencia anual de 20 a 50 casos por 100.000 personas, con un pico máximo de incidencia entre los 30 y 50 años de edad, siendo el riesgo de padecer esta enfermedad en la vida del 3% para las mujeres y del 0.5% para los hombres (2).

La enfermedad de Graves es una condición clínica caracterizada por la presencia de hipertiroidismo, que cursa con bocio y en menor medida con orbitopatía, entre 20 y 25 % (7) y mixedema localizado o pretibial entre 1 y 4 % (2). Es causada por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) que cumplen una función estimulante y promueven el aumento de secreción de hormonas

tiroideas (hipertiroidismo) y el crecimiento de la glándula por hiperplasia folicular (8). Dichos autoanticuerpos, actúan también sobre otras células donde se encuentre su receptor, principalmente sobre adipocitos y fibroblastos del tejido graso periorbitario, pudiendo causar orbitopatía debido al aumento del tejido muscular, conectivo y adiposo en dicha zona, por la proliferación de los fibroblastos e inflamación inducida por estos anticuerpos (9). Se han asociado los autoanticuerpos de la enfermedad de Graves al desarrollo de los nódulos tiroideos autónomamente funcionantes (10), propios del síndrome de Marine Lenhart, sin embargo, en la literatura se encuentran 3 reportes de caso que describen la presencia del síndrome de Marine Lenhart con títulos (TRAb) negativos y hallazgos radiológicos compatibles con la patología (11-13).

En los exámenes de laboratorio se encuentra un aumento de la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) con disminución de la TSH, lo que constituye un hipertiroidismo clínico o manifiesto (14).

La presencia de nódulos tiroideos ocurre en un 10-15 % de los pacientes con enfermedad de Graves y pueden estar presentes como pseudonódulos, nódulos hiperplásicos, cáncer diferenciado de tiroides o, como nódulos tiroideos autónomamente funcionantes (NTAF) (15). Los NTAF son de origen clonal y son dependientes de la TSH para el crecimiento y la función (12). La presencia de estos últimos en la enfermedad de Graves, constituye lo que se denomina síndrome de Marine Lenhart, el cual tiene una prevalencia de 0.8 - 2.7 % en los pacientes con enfermedad de Graves, aunque otros estudios han evidenciado una prevalencia de hasta el 4.1 % (12).

En un paciente con enfermedad de Graves tratado con antitiroideos y que requiere altas dosis, en quien haya recurrencia del hipertiroidismo al iniciar el desmote del medicamento o que no respondan al uso de tionamidas, se debe sospechar un síndrome de Marine Lenhart (13). Sin embargo, se deben de tener en cuenta diagnósticos diferenciales como el bocio multinodular tóxico, en el que hay aumento de captación en las áreas nodulares pero el resto de la glándula es hipocaptante (13), o la enfermedad

de Plummer, que se caracteriza por la presencia de un nódulo con autonomía tiroidea (12).

Los criterios diagnósticos de este síndrome no están establecidos, sin embargo, en un artículo publicado en 1972 respecto a enfermedad de Graves con nódulos funcionantes (4), en una evaluación SPECT/CT híbrida (16) y en un reporte de caso del 2018 (3), se propusieron las siguientes pautas:

1. A la estimulación de los nódulos con TSH, estos incrementan la absorción global de yodo radioactivo.
2. En la gammagrafía los nódulos son "fríos" y muestran menor acumulación de yodo radioactivo en comparación con el tejido extranodular.
3. Los nódulos son más resistentes a la terapia de yodo radioactivo y por lo tanto, se requiere mayor dosis terapéutica en el síndrome de Marine Lenhart que en la enfermedad de Graves.
4. Tras el tratamiento exitoso con yodo radioactivo, los nódulos muestran un aumento relativo en la captación de yodo, que no sucede en la enfermedad de Plummer.
5. Histológicamente los nódulos son adenomas.

El tratamiento de esta patología se basa en el uso de yodo radiactivo ¹³¹I a dosis más altas que las usadas en enfermedad de Graves, como se mencionó previamente; se ha determinado que la dosis de 25 mCi se ha asociado al 75 % de erradicación nodular y generalmente requiere una segunda dosis de yodo y finalmente, la tiroidectomía como segunda línea de tratamiento, previa a la estabilización de la función tiroidea con los antitiroideos (13).

Conclusión

El síndrome de Marine Lenhart es una variante de la enfermedad de Graves, con una frecuencia de presentación baja, que responde poco a antitiroideos a dosis usuales y requiere terapia definitiva con yodo radiactivo o cirugía; presentamos aquí dos casos de pacientes con este

síndrome, en donde la gammagrafía asociada a la ecografía fueron diagnósticas y se realizó manejo con antitiroideos hasta lograr el eutiroidismo previo a la terapia definitiva con cirugía.

Declaración de fuentes de financiación

El estudio es autofinanciado. Ningún autor ha recibido de parte de alguna compañía farmacéutica o algún otro patrocinador becas, honorarios o apoyo de cualquier tipo, relacionado con la investigación o diferente a ella.

Conflicto de interés

Los autores no presentan ningún conflicto de interés en la realización del artículo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Clínica Universitaria Bolivariana, a la Universidad Pontificia Bolivariana y a las pacientes que aceptaron hacer parte de este proyecto.

Referencias

- [1] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2011;21(6):593–646. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417>
- [2] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
- [3] Neuman D, Kuker R, Vendrame F. Marine–Lenhart Syndrome: Case report, diagnosis, and Management. *Case Reports in Endocrinology.* 2018:1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/3268010>
- [4] ND C. Graves' disease with functioning nodules (Marine–Lenhart syndrome). *J Nucl Med.* 1972;13(12):885–92.
- [5] Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of graves' disease in the young in a high iodine intake area: Comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in east–Jutland Denmark and Iceland. *J. Intern. Med.* 1991;229(5):415–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00368.x>
- [6] Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *J. Clin. Immunol.* 1997;84(3):223–43. <https://doi.org/10.1006/clin.1997.4412>
- [7] Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, *et al.* Prevalence and natural history of graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J. Clin. Endocr.* 2013;98(4):1443–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3873>
- [8] Wémeau J–louis, Klein M, Sadoul J–L, Briet C, Vélayoudom–Céphise F–L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann. Endocrinol.* 2018;79(6):599–607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
- [9] Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, *et al.* Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J. Clin. Endocr.* 2006;91(9):3464–70. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2813>
- [10] Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch. Intern. Med.* 1999;159(15):1705. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.15.1705>
- [11] Takei M, Ishii H, Sato Y, Komatsu M. A case of marine–lenhart syndrome with a negative

- TSH receptor antibody titer successfully treated with a fixed, low dose of I (131.). *Case Rep. Endocrinol.* 2014;2014:1–4. <https://doi.org/10.1155/2014/423563>
- [12] El-Kaissi S, Kotowicz MA, Goodear M, Wall JR. An unusual case of Marine–Lenhart syndrome. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2003;13(10):993–4. <https://doi.org/10.1089/105072503322511427>
- [13] Chatzopoulos D, Iakovou I, Moraliadis E. Marine–Lenhart syndrome and radioiodine–131 treatment. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2007;17(4):373–4. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0150>
- [14] Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser AL, Longo DL, Loscalzo. *Harrison Principios de Medicina Interna.* 20th ed. AccessMedicina: McGraw Hill Medical
- [15] Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves’ disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1998;8(8):647–52. <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.647>
- [16] Harisankar CNB, Preethi GR, Chungath BB. Hybrid SPECT/CT evaluation of Marine–Lenhart syndrome. *Clin Nucl Med.* 2013;38(2):e89–90. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31825ae860>

Página del residente

Tiroiditis subaguda: revisión del tema y su relación con la COVID-19

María Alejandra Rueda Perea ¹, Andrés Flórez Romero ^{2,3}, Yulieth Latorre Núñez ³

¹Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Colombia

²Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

³Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Latorre-Núñez Y. Tiroiditis subaguda: revisión del tema y su relación con la COVID-19. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e778. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.778>

Recibido: 16/Septiembre/2022

Aceptado: 29/Octubre/2022

Publicado: 06/Enero/2023

Resumen

Introducción: la tiroiditis subaguda (TSA) es el trastorno inflamatorio tiroideo doloroso más frecuente, el cual, predominantemente, es precedido por infecciones respiratorias virales.

Objetivo: revisión de la literatura en la base de datos Pubmed sobre TSA, respecto a la etiología y su relación con el virus SARS-CoV-2, su presentación clínica y una comparación entre los diferentes esquemas de tratamiento con glucocorticoides.

Presentación del caso: paciente femenina de 29 años que presentó infección respiratoria leve por COVID-19, con pruebas de función tiroidea con TSH suprimida y T4 libre aumentada, previamente normales. Ausencia de sintomatología de TSA u otra afección tiroidea y ecografía de tiroides con evidencia de adenopatías bilaterales. Gammagrafía con reporte de "casi ausencia de la representación gammagráfica de la glándula tiroidea" con índice de atrapamiento de tecnecio: 1.4 (N:2-5-4.5).

Discusión y conclusión: el compromiso de la glándula tiroidea como secuela de la infección respiratoria aguda por COVID-19 se manifiesta desde la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, hasta la tiroiditis subaguda, siendo este el trastorno más comúnmente asociado. El curso clínico de la TSA en SARS-CoV-2 se presenta más de manera indolora en un periodo de latencia entre la infección y la tiroiditis cuando es menor, o incluso se da simultáneamente.

La TSA es un trastorno inflamatorio tiroideo, siendo el SARS-CoV-2 un nuevo agente causal, con cambios en la presentación clínica. El mayor impacto de los corticoides en el manejo de la tiroiditis subaguda está en el control del dolor; por lo que considerar su uso posterior a uso de Aines y ante la posibilidad de recurrencia del dolor, debe darse durante 4-6 semanas.

Palabras clave: tiroiditis subaguda, COVID-19, corticoesteroides, hipotiroidismo, virus, antiinflamatorios no esteroideos.

Destacados

- La TSA es un ejemplo de secuela posaguda de la infección respiratoria por el SARS-CoV-2, con un curso clínico diferente al clásico.
- El mayor impacto de los corticoides en la TSA está en el control del dolor, con esquemas de manejo de 4 a 6 semanas de duración, teniendo en cuenta altas tasas de recaídas.
- Posterior al tratamiento de la TSA, es importante evaluar el estado de la función tiroidea del paciente, con el fin de determinar la presencia de hipotiroidismo transitorio o permanente.

✉ **Correspondencia:** Yulieth Latorre Núñez, calle 10 #18-75, Hospital de San José, Bogotá.
Correo-e: yulieth-198@hotmail.com

Subacute thyroiditis, topic review and its relationship with Covid-19

Abstract

Introduction: Subacute thyroiditis (SAT) is the most common painful thyroid inflammatory disorder. It is preceded by predominantly viral respiratory infections.

Purpose: Review of the literature in the Pubmed database of SAT regarding the etiology, and its relationship with the SARS-COV-2 virus, the clinical presentation, and a comparison between the different treatment schemes with glucocorticoids.

Case presentation: 29-year-old female, presented mild respiratory infection by COVID-19. Thyroid function tests with suppressed TSH and increased free T4, previously normal. Absence of symptoms of SAT or other thyroid condition. Thyroid ultrasound with evidence of bilateral adenopathies. Scintigraphy with report of "almost absence of scintigraphic representation of the thyroid gland" with technetium trapping index: 1.4 (N: 2-5-4.5).

Discussion and conclusion: Compromise of the thyroid gland as a sequel to acute respiratory infection by COVID-19, manifests from Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, to subacute thyroiditis, this being the most commonly associated disorder. The clinical course of TSA in SARS-COV-2 is painless; latency period between infection and thyroiditis is shorter or even occurs simultaneously. SAT is an inflammatory thyroid disorder, with SARS-COV-2 being a new causal agent, with changes in clinical presentation. The greatest impact of corticosteroids in the management of subacute thyroiditis is in pain control; consider its use after the use of NSAIDs, and in case of possible recurrence of pain, it should be given for 4-6 weeks.

Keywords: Subacute thyroiditis, COVID-19, Corticosteroids, Hypothyroidism, Viruses, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Highlights

- SAT is an example of a post-acute sequel to respiratory infection by SARS-COV-2, with a clinical course different from the classic one.
- The greatest impact of corticosteroids in SAT is in pain control, with management schemes lasting 4 to 6 weeks, taking into account high relapse rates
- After TSA treatment, it is important to assess the patient's thyroid function status, in order to determine the presence of transient or permanent hypothyroidism.

Introducción

La tiroiditis es una patología inflamatoria de la glándula tiroides que tiene múltiples etiologías y se asocia a la alteración de la función tiroidea. El diagnóstico está dado, principalmente, por la instauración del cuadro, la temporalidad del inicio de los síntomas, la historia familiar y la presencia o la ausencia de síntomas prodrómicos y de dolor en cuello anterior (1). Los subtipos más comunes son: enfermedad de Hashimoto, tiroiditis subaguda granulomatosa e inducida por medicamentos. La relación entre mujeres y hombres para tiroiditis varía entre 3:1 y 6:1 (2) y la tiroiditis subaguda es la etiología más frecuente del grupo de las tiroiditis dolorosas.

El presente artículo realiza una revisión de la literatura respecto a la tiroiditis subaguda y su etiología, haciendo énfasis en la relación con el

virus SARS-CoV-2, su presentación clínica y una comparación entre los diferentes esquemas de tratamiento con glucocorticoides.

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino de 29 años, natural de París, Francia, residente en Bogotá, sin antecedentes personales de importancia, que cursó con infección respiratoria leve por COVID-19, diagnosticada mediante PCR (vacunación con una dosis de Janssen de tres meses previos a la infección). Transcurrido un mes después de la infección, comenzaron los síntomas inespecíficos, como astenia, adinamia, malestar general, caída del cabello y xerodermia, para lo cual solicitan pruebas de función tiroidea con hallazgos de TSH en 0,01 mUI/ml (suprimida) y T4 libre en 2,97 ng/dl (RF: 1-1.6 ng/dl), con pruebas de función tiroidea normales a los seis meses previos a la

infección, solicitados como exámenes de rutina por médico personal.

La paciente no presentó síntomas asociados a tirototoxicosis, ni dolor a nivel cervical, tampoco hubo cambios en el tamaño de la tiroides, ni síntomas oculares asociados. En la ecografía de tiroides no se evidenciaron lesiones nodulares, con adenopatías de aspecto inflamatorio a nivel yugulo-carotídeo bilateral. En la gammagrafía

de tiroides (figura 1) se reportó: “casi ausencia de la representación gammagráfica de la glándula tiroidea” con índice de atrapamiento de tecnecio: 1.4 (N:2-5-4.5), anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa negativos. Se consideró tiroiditis posCOVID, se indicó seguimiento sin requerimiento de manejo farmacológico, con incremento en la TSH y normalización de la T4 libre a los seis meses.



Figura 1. Gammagrafía de tiroides

Fuente: elaboración propia.

Tiroiditis subaguda

La tiroiditis subaguda, también llamada tiroiditis subaguda granulomatosa o de Quervain, es un trastorno inflamatorio autolimitado. Se ha considerado que tiene un origen viral, teniendo en cuenta que usualmente es precedido por infecciones de tracto respiratorio superior (de dos a seis semanas previas aproximadamente) (3). Adicionalmente, se han identificado diferentes tipos de virus en el tejido tiroideo y la presencia de anticuerpos para virus específicos (4). Aquellos relacionados con mayor frecuencia son los virus coxsackie, Epstein-Barr, adenovirus, influenza, Mixovirus parotiditis, sarampión, rubeola, parvovirus B19, dengue y virus de inmunodeficiencia humana (5, 6).

Este tipo de tiroiditis subaguda corresponde a la causa más frecuente de tiroiditis dolorosas, su incidencia más alta se presenta en mujeres, alcanzando valores entre el 75% y el 80% de los casos (6), predominantemente de edad media, entre los 40 y 50 años. La relación hombre mujer es 1:4 (7).

Comienza con un periodo de síntomas prodrómicos de fiebre, faringitis, poliartalgias, mialgias, astenia y adinamia. Posteriormente, se presenta dolor en el cuello que se irradia a la región auricular, mandibular y mediastinal superior, con presencia de odinofagia y fiebre. Puede haber un leve aumento de tamaño de la glándula tiroidea y al tacto es firme y dolorosa (8, 9), sin embargo, recientes descripciones

indican que las características clínicas de la enfermedad han cambiado significativamente (6), presentándose cada vez más casos de tiroiditis subagudas indoloras en el 6,25% de los casos (7). Adicionalmente, más del 50% de los pacientes debutan con síntomas de tirotoxicosis concomitantemente (8), usualmente de leve a moderada intensidad, en estos casos el uso de betabloqueadores es útil para el control de los síntomas.

Los hallazgos de laboratorio necesarios para realizar el diagnóstico incluyen una elevación de reactantes de fase aguda, tales como la leucocitosis, PCR y VSG (8, 9). Previamente, se consideraba que la ausencia de anticuerpos antitiroideos era típico de esta entidad, sin embargo, se ha descrito la positividad de los anticuerpos antiperoxidasa (aTPO), antitiroglobulina (ATG) y antirreceptor de TSH (TRAb) en el 15%, 33% y 6% de los casos, respectivamente, en estudios recientemente realizados (6, 7), lo cual implica la posible mediación de factores autoinmunitarios y antígenos leucocitarios humanos (HLA) activados por los virus previamente descritos. La ecografía de tiroides usualmente revela una glándula hipocogénica heterogénea, con vascularización normal a disminuida en el Doppler y la biopsia de tiroides no es necesaria para el diagnóstico, sin embargo, si es llevada a cabo, muestra un infiltrado granulomatoso y de células gigantes.

La enfermedad tiene cuatro fases clínicas. La primera de ellas corresponde a la fase de

tirotoxicosis que usualmente tiene una duración que oscila entre 2 y 8 semanas, y es el resultado de la destrucción de los folículos tiroideos y la consecuente liberación hormonal, la cual cesa una vez se agotan las reservas tiroideas de hormona preformada. En la segunda fase, la fiebre y el dolor se resuelven espontáneamente o con medicamentos como Aines y glucocorticoides, y los parámetros hormonales se normalizan aproximadamente después de 8–16 semanas. Posteriormente, una fase de hipotiroidismo, la tercera, puede estar presente hasta en el 30% de los pacientes, puede persistir hasta por 6 meses, caracterizándose por la presencia de bocio y las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo. En la cuarta y última fase, que toma lugar aproximadamente entre los 10 y 12 meses desde el inicio del cuadro, los pacientes, en su mayoría, retornan a un estado eutiroideo; en cambio entre el 5% y el 15% entran en un estado de hipotiroidismo persistente (7, 9) (figura 2).

La recurrencia de la enfermedad, definida como la reaparición del dolor y la nueva elevación de los marcadores de inflamación, se presenta hasta en el 30% de los casos. Se ha evidenciado que la susceptibilidad del paciente, dada por subtipos de HLA, podría explicar en parte esta predisposición. A su vez, el tratamiento recibido juega un rol determinante, factores como la dosis del corticoide, el tiempo de administración del mismo y el retiro gradual de la dosis, influyen en el desarrollo de la recurrencia (10).

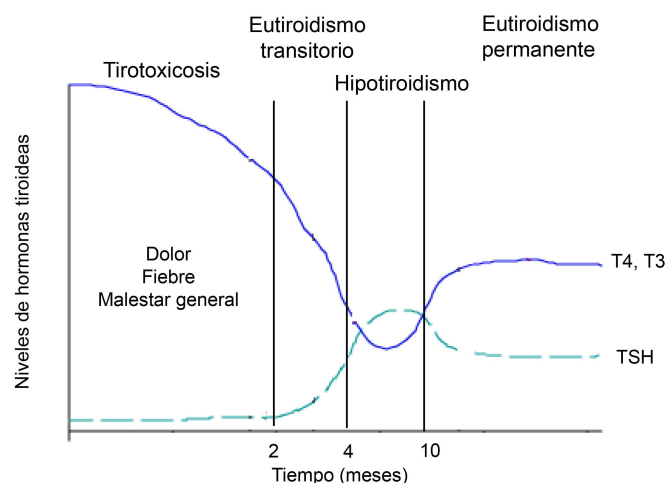


Figura 2. Fases clínicas de la tiroiditis subaguda

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Relación entre tiroiditis subaguda y SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2, que provocó la pandemia por coronavirus, ha afectado a 250 millones de personas aproximadamente hasta la fecha y ha dejado en evidencia la relación entre la infección respiratoria que genera y el posterior desarrollo de alteraciones de la función tiroidea. Diferentes porcentajes de afecciones tiroideas han sido publicados, teniendo en cuenta la cohorte poblacional de interés, con valores que van desde el 10% en Italia, hasta el 56% en China (11). Este virus exhibe gran tropismo por los tejidos, incluyendo la glándula tiroidea, y esto se ve en gran parte explicado por la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2), la cual sirve como receptor para este virus al permitir su ingreso a la célula. Las células tiroideas tienen abundantes receptores ECA2, siendo entonces un potencial blanco para el ingreso a las células foliculares (12). Una vez invade las células, esta logra alterar las vías de señalización, entre las que se encuentran relacionadas con el factor de crecimiento, PI3K y MAPK, involucradas en procesos de diferenciación celular, crecimiento, apoptosis y autofagia (12).

Adicionalmente, se ha identificado un elemento que causa daño directo e indirecto sobre la glándula tiroidea. Cuando el virus afecta el parénquima pulmonar, se desencadena una respuesta aumentada inmunológica-inflamatoria y del complemento, generando una producción de citoquinas que desencadenan injuria celular y endotelial, llevando a apoptosis y disfunción multiorgánica, siendo la tiroidea uno de los órganos afectados (mecanismo directo), pero a su vez, esta tormenta de citoquinas puede causar daño de la función tiroidea secundaria a un efecto inmunomediado, representado principalmente por IL-6 y TNF alfa (mecanismo indirecto) (12, 13).

El compromiso de la glándula tiroidea genera entonces un amplio espectro de manifestaciones, se han descrito casos de enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, entre otros, pero la tiroiditis subaguda es el trastorno más comúnmente asociado (6).

El curso de la tiroiditis subaguda en este contexto se presenta, usualmente, después o incluso durante la infección respiratoria leve y en aquellas infecciones con compromiso severo se presenta con mayor frecuencia "el síndrome eutiroideo enfermo", secundario a la tormenta de citoquinas (14). El curso clínico de la TSA en SARS-CoV-2 es diferente al clásico, siendo más frecuente la presentación indolora o en casos de dolor se da en el cuello anterior, generalmente bilateral. El periodo entre la infección respiratoria aguda y la tiroiditis se hace más corto o incluso pueden presentarse de manera simultánea. De acuerdo con una serie de casos, se encontró una relación HLA dependiente (alelos homocigotos de HLA-B*35) que explica este cambio en la temporalidad de presentación (15). Adicionalmente, es importante resaltar que sigue predominando en el género femenino, reafirmando el rol autoinmunitario que vincula a ambas entidades (16).

En un estudio retrospectivo, Brancatella *et al.* (4) compararon cohortes de pacientes con tiroiditis subaguda en años previos a la pandemia y durante la misma. Evidenciaron que los valores de T4L, PCR, VSG y anticuerpos correspondían a niveles más elevados en el segundo grupo, sugiriendo un cuadro clínico de mayor compromiso inducido por el SARS-CoV-2. Estos pacientes se presentaban con cuadros de tirotoxicosis más severos y en las etapas finales, una mayor cantidad de pacientes experimentaron hipotiroidismo. También encontraron que esto no influyó en el número de casos nuevos, pero sí en la severidad de su presentación (4). Una posible explicación a que no se evidencie el aumento de casos de TSA esperado, teniendo en cuenta la cantidad de contagios por el virus respiratorio, puede estar relacionada con el enmascaramiento secundario al uso de corticoides indicados durante las manifestaciones pulmonares, lo cual indicaría un probable subdiagnóstico (17).

Se han reportado casos de tiroiditis subaguda con relación a la vacunación contra el SARS-CoV-2, usualmente casos leves que no requieren tratamiento y en posible relación con el tipo de vacuna que contiene RNA mensajero y vectores tipo adenovirus (18).

Tratamiento de la tiroiditis subaguda

En cuanto al tratamiento, a pesar de tratarse de una entidad autolimitada, diferentes guías, como la American Family Physician (AFP) (1) y la American Thyroid Association (ATA) (9) del 2016, recomiendan el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (Aines) para el manejo del dolor, sin indicar subtipo o dosis; con propuestas en otras referencias que incluyen celecoxib de 400 mg al día, vía oral, por cinco semanas (19) o ibuprofeno de 600 mg al día, vía oral, tres veces por día durante seis semanas (20) y considerar el uso de esteroides en caso de falla terapéutica o dolor de moderado a severo. Si hay síntomas de tirotoxicosis asociados, puede iniciarse con betabloqueadores (9).

Las guías en mención, independiente del virus causal, recomiendan como primera línea de manejo del dolor los Aines, con resolución en un tiempo promedio de cinco semanas, en aquellos pacientes donde no hay una disminución del síntoma varios días después del inicio de la terapia, se puede considerar el uso de prednisolona de 40 mg al día, por una o dos semanas, con una disminución progresiva de la dosis hasta completar cuatro semanas, dependiendo de la respuesta clínica (9), sin embargo, no hay claridad del tiempo ni de los criterios para considerar un fallo terapéutico con Aines o de predictores del mismo, ni criterios objetivos para determinar si se trata de un cuadro moderado a severo que indique el inicio de corticoesteroides (20). Adicionalmente, no hay un consenso en cuanto a la dosificación, el tiempo de la terapia, el descenso progresivo de la dosis e incluso, el tipo de corticoesteroide.

Al realizar la búsqueda de literatura en PubMed, se encontraron diferentes opciones de tratamiento que incluían presentaciones orales y endovenosas, con esquemas diversos de descenso progresivo. Es difícil establecer comparaciones entre los regímenes planteados y sus resultados, ya que los criterios evaluados para determinar su efectividad y los desenlaces son diferentes en cada uno de estos. A continuación, se hará una breve exposición de los estudios encontrados.

En primer lugar, el estudio desarrollado por Kubota *et al.* (21), mediante un análisis retrospectivo de 219 pacientes con TSA, según

los criterios de la Asociación Japonesa de Tiroides, que fueron atendidos en un hospital japonés entre 2005 y 2008. De los cuales 113 pacientes (grupo 1) recibían prednisolona de 15 mg durante dos semanas y se reducían 5 mg cada dos semanas, hasta completar seis semanas; los 106 pacientes restantes (grupo 2) recibían este mismo tratamiento descrito, pero en ellos se decidió extender el tratamiento hasta máximo 40 semanas y se aumentó la dosis hasta 30 mg, esto si en la evaluación de la sexta semana persistían con dolor o con PCR elevada. Los autores evaluaron la efectividad según la duración del tratamiento que incluía la resolución del dolor, la disminución de la PCR, la no evidencia de recurrencias (no exponen los criterios), la severidad de la tirotoxicosis y la tasa de hipotiroidismo posterior a la resolución del cuadro.

El grupo 1 no presentó recurrencias, equivalente al 51,6% del total. Del grupo 2, el 27,9% (del total de los participantes) requirió de 7 a 8 semanas de tratamiento y el 13,6% requirió un aumento de la dosis cuando ya contaban con dosis de 5 mg. El 96,8% de los pacientes, no requirieron más de 15 mg de prednisolona, por lo que concluyeron que la dosis de 15 mg con descenso de 5 mg cada dos semanas durante seis semanas fue efectiva y segura. Además, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de presentación de hipotiroidismo permanente (1,82% vs. 0,45% en los grupos 1 y 2 respectivamente).

En otra revisión retrospectiva realizada por Arao *et al.* (22), en la que incluyeron a 26 pacientes que cursaron con TSA según los criterios de la Asociación Japonesa de Tiroides, entre 2004 y 2013, evaluaron dosis de prednisolona entre 15 y 30 mg (13 pacientes recibieron 30 mg, 1 recibió 25 mg, 11 recibieron 20 mg y 1 recibió 15 mg). Además, valoraron la correlación entre recurrencia (definida como bocio, dolor en el cuello anterior e incremento de los niveles de marcadores inflamatorios durante el descenso gradual de los corticoides) y tiempo de reducción a prednisolona de 5 mg al día y también la relación entre recurrencia y factores clínicos y de laboratorio.

El 15,3% (4 pacientes) recurrieron a la enfermedad, de los cuales 3 recibieron 30 mg y 1

recibió 20 mg; al momento de la recurrencia, todos se encontraban con dosis de 5 mg en los días de seguimiento 14, 22, 23 y 34, respectivamente. El grupo de recurrencias tuvo un tiempo de reducción del corticoide más corto (19 +/- 11 días vs. 44 +/- 15 días).

No hubo diferencias significativas entre las dosis iniciales de los pacientes que recurrieron y los que no, pero sí en el tiempo de reducción del corticoide, encontrando que en el grupo de "no recurrencias", el promedio de tiempo para alcanzar la dosis de 5 mg se encontraba entre seis y siete semanas, mientras que en el grupo de "recurrentes", este tiempo se encontraba entre dos y tres semanas. Tampoco hubo diferencias clínicas ni de laboratorios que se correlacionaran con las recaídas, por lo que los autores recomiendan un periodo mayor de seis semanas antes del inicio de la reducción de prednisolona a 5 mg al día para prevenir recurrencias, independientemente de la dosis inicial que reciba de corticoide.

En el estudio de Koirala y Sharma (23) se incluyó a 122 pacientes que debutaron con TSA, que recibieron como tratamiento prednisolona de 10 mg cada 12 horas durante dos semanas y luego 10 mg al día durante dos semanas más. Los investigadores evaluaron la resolución del dolor, donde el 94% de los pacientes obtuvieron este desenlace.

El único estudio aleatorizado, realizado por Duan *et al.* (19), incluyó a 52 pacientes, donde 26 de ellos (grupo 1) recibían prednisolona de 30 mg durante una semana y suspendían para continuar con celecoxib de 400 mg al día por 5 semanas; y 26 pacientes (grupo 2) recibieron prednisolona de 30 mg al día durante una semana y, posteriormente, reducían a 5 mg a la semana hasta completar seis semanas. Los investigadores evaluaron la eficacia del tratamiento (establecida por resolución del dolor y normalización de los niveles de PCR y VSG) y la medición de la función tiroidea en las semanas 6, 12 y 24 de iniciado el tratamiento.

En dicha investigación, no hubo diferencia significativa ($P = 0,65$) en cuanto a la efectividad entre los dos tratamientos (grupo 1 de 69,2% vs. grupo 2 de 75%), ni en la recurrencia (grupo 1 de 30,8% vs. grupo 2 de 25%). En cuanto a la función

tiroidea, solo hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de TSH, en aquellos tomados en la sexta semana posterior al tratamiento (grupo 1 de 8,61 mIU/L vs. grupo 2 de 4,68 mIU/L, con valor de $p < 0,001$); los niveles basales y los evaluados en las semanas 12 y 24 no presentaron diferencias entre los grupos, ni en la presentación de hipotiroidismo, por lo que los investigadores concluyeron que el tratamiento corto de corticoide y Aines vs. seis semanas de corticoide tienen igual impacto en el control del dolor y como componentes inflamatorios (PCR, VSG).

Por último, Hepsen *et al.* (24) realizaron un estudio retrospectivo observacional de cohorte de 128 pacientes, de los cuales 63 pacientes (grupo 1) recibieron metilprednisolona de 16 mg vía oral al día y redujeron 4 mg cada dos semanas hasta completar seis semanas, y los 65 pacientes restantes (grupo 2) recibían 48 mg de metilprednisolona por día durante una semana y redujeron semanalmente a 32, 24, 16, 8 y 4 mg para completar seis semanas de tratamiento. El tratamiento se extendía una o dos semanas más si el paciente presentaba aumento del dolor. Los investigadores evaluaron la resolución de dolor, los marcadores de inflamación mediante hemograma, VSG y PCR, y el perfil tiroideo. Determinaron la recuperación del paciente (resolución del dolor, disminución de niveles de PCR y resolución de anomalías ecográficas), las recurrencias (definidas como reaparición de los síntomas, nueva elevación de reactantes de fase aguda y reaparición de los hallazgos ecográficos una vez finalizado el tratamiento; primer y segundo episodio) y la presentación de hipotiroidismo permanente.

En sus datos, el 86,4% de los pacientes del grupo 1 y el 97,9% de los pacientes del grupo 2 completaron las seis semanas de tratamiento. Al final del tratamiento (extendido o no), todos alcanzaron los criterios de resolución. En cuanto a las recurrencias, la primera recurrencia se presentó en el 9,1% de los casos para el grupo 1 y en el 25,5% en el grupo 2; y una segunda recurrencia se presentó en el 2,3% y el 8,5% de los casos para cada grupo, respectivamente. Para la presentación del hipotiroidismo transitorio y permanente no hubo diferencias entre los grupos

(6,8% vs. 10,6%), por lo tanto, altas dosis de metilprednisolona no demostraron superioridad en recurrencia o impacto en la disfunción tiroidea. En la tabla 1 se hará una breve descripción y una comparación de cada uno de los regímenes descritos.

Posterior al tratamiento, fue importante evaluar el estado de la función tiroidea del paciente, con el fin de determinar la presencia de una complicación poco frecuente como lo es el hipotiroidismo transitorio o permanente. Este último es de mayor prevalencia en mujeres y en aquellos pacientes con dosis acumulativas más altas de corticoides durante su tratamiento (prednisolona a dosis mayores de 4 gr) (25), ya que estos pacientes están asociados a niveles más altos de anticuerpos antitiroideos, con mayor asociación con los anticuerpos antitiroglobulina (26).

No se han reportado herramientas de tratamiento diferentes en los paciente con TSA posterior a infección por COVID-19, respecto a aquellos con cuadros secundarios a otras etiologías.

Conclusiones

La tiroiditis subaguda es un trastorno tiroideo inflamatorio frecuente de origen viral, de curso clínico usualmente doloroso y con manifestaciones clínicas que se presentan por la alteración de la función tiroidea en sus diferentes etapas; con cambios secundarios en su presentación a la infección respiratoria por el SARS-CoV-2, teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos implicados y descritos.

Respecto al tratamiento, el mayor impacto de los corticoides en el manejo de la tiroiditis subaguda está en el control del dolor, como lo demuestran Koirala y Sharma (23) con la resolución del dolor en el 94% de los pacientes a

las dos semanas, por lo cual, se puede considerar su uso si no hay respuesta en control del dolor posterior a un ciclo inicial de Aines por una semana, si hay contraindicación para el uso de Aines o como manejo inicial del dolor, una vez se diagnostica la TSA; sin embargo, la posibilidad de recurrencia de este síntoma es alta (de 15% a 25%) a partir de los estudios revisados, por lo tanto, esquemas de manejo con una duración superior a las 4-6 semanas quizás sean los más indicados.

Dosis más altas de corticoides no parecen ser más efectivas para el manejo de pacientes con TSA (24). Duan *et al.* (19) realizaron el único estudio aleatorizado, demostrando que el uso de 30 mg al día por una semana y continuar por otra semana de celecoxib de 400 mg al día, comparado con prednisolona de 30 mg al día por una semana con posterior reducción progresiva hasta completar seis semanas, son igualmente efectivos en el control del dolor y el componente inflamatorio, disminuyendo los efectos de la exposición prolongada a corticoides, por lo tanto, consideramos que este es un esquema adecuado en aquellos pacientes para los cuales es necesario considerar un tratamiento farmacológico para el control sintomático de la TSA. Dada la evidencia actual, no se puede hacer ninguna recomendación específica con relación al uso de corticoides con el objetivo de mejorar la función tiroidea.

Declaración de fuentes de financiación

No se recibió financiación para la escritura y elaboración del artículo.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés.

Tabla 1. Comparación de regímenes de tratamiento con corticoides en tiroiditis subaguda

Estudio	Régimen de corticoide	Dosis	Pacientes	Desenlaces	Resultados
(21): año 2013, estudio analítico- retrospectivo	Oral, prednisolona	Grupo 1: 15 mg por 2 semanas + reducción a 5 mg cada 2 semanas por 6 semanas. Grupo 2: mismo régimen que el grupo 1, pero tratamiento extendido por 12 semanas o más (máximo 40) y se aumentó a dosis de prednisolona hasta 30 mg si había persistencia del dolor o PCR persistentemente elevada en la evaluación de la semana 6	219 pacientes. Grupo 1: 113 pacientes. Grupo 2: 106 pacientes (17 por PCR persistentemente elevada y 89 por dolor en cuello)	Efectividad según la duración del tratamiento (resolución del dolor, disminución de PCR y sin recurrencias), la severidad de la tirotoxicosis y la tasa de hipotiroidismo posterior a la resolución del cuadro	51,6% (113 pacientes) recibieron 6 semanas de tratamiento sin recurrencias. 27,9% (61 pacientes) mejoraron con 7-8 semanas de tratamiento sin recurrencias 13,6% (30 pacientes) requirieron aumento de dosis cuando ya tenían dosis de 5 mg, de los cuales solo el 3,2% (7 pacientes) requirieron dosis \geq 20 mg 96,8% de los pacientes no requirieron dosis más elevadas de 15 mg 80% mejoraron en máximo 8 semanas La dosis de 15 mg con descenso de 5 mg cada 2 semanas por 6 semanas fue efectiva y segura No hubo diferencia entre los grupos en la presentación final de hipotiroidismo permanente

Estudio	Régimen de corticoide	Dosis	Pacientes	Desenlaces	Resultados
<p>(22)there is little or no information on the time period to relapse following administration of a tapered dose of PSL and the factors associated with such relapse. The aim of this study was to determine the correlation between SAT recurrence and PSL tapering regimen used in the treatment of SAT. This study was a medical record-based retrospective study and involved 26 patients (3 men, 23 women: año 2015, estudio retrospectivo</p>	<p>Oral, prednisolona</p>	<p>Desde 15 mg hasta 30 mg cada día</p>	<p>26 pacientes. 13 pacientes con 30 mg. 1 paciente con 25 mg. 11 pacientes con 20 mg 1 paciente con 15 mg</p>	<p>Correlación entre recurrencia y tiempo de reducción a prednisolona de 5 mg al día; correlación entre recurrencia y factores clínicos y de laboratorio</p>	<p>15,3% (4 pacientes) recurrieron; todos con dosis de 5 mg en los días 14, 22, 23 y 34, respectivamente. El grupo de recurrencias tuvo un tiempo para reducir el corticoide más corto (19 +/- 11 días vs. 44 +/- 15 días)</p> <p>No hubo diferencias entre las dosis iniciales de los pacientes que recurrieron y los que no, pero sí un periodo más corto entre el inicio del tratamiento y la recurrencia comparada con aquellos que no recurrieron</p> <p>Tampoco hubo diferencias clínicas ni de laboratorios correlacionadas con las recaídas</p>

Estudio	Régimen de corticoide	Dosis	Pacientes	Desenlaces	Resultados
<p>(23)cross sectional, observational study carried out at Pokhara, Nepal. All the patients presenting with anterior neck pain of less than 1 week with tender thyroid on palpation and ESR more than 30mm/h were included in the study. The patients were administered prednisolone in a starting dose of 20 mg/day tapered over four weeks. Data were collected, analysed and the results were interpreted. Results: One hundred and twenty two patients of acute painful thyroiditis were included in our study. Age of the patients ranged from 19 years to 69 years</p>	<p>Oral, prednisolona</p>	<p>10 mg cada 12 horas por 2 semanas y luego 10 mg al día por 2 semanas</p>	<p>122 pacientes</p>	<p>Impacto del corticoide en el control del dolor</p>	<p>94 % de los pacientes tuvieron una resolución completa del dolor a las 2 semanas</p>

Estudio	Régimen de corticoide	Dosis	Pacientes	Desenlaces	Resultados
<p>with the mean age of 36.58 years. Female to Male ratio was 10:1. Mean ESR was 57.03 at the time of presentation. ESR decreased to 29.63 at two weeks and 17.03 mm per hour (normal: año 2015, estudio observacional y transversal- prospectivo</p>					
<p>(19): año 2020, estudio aleatorizado, cegamiento simple</p>	<p>Oral, prednisolona</p>	<p>30 mg al día por 1 semana y luego suspender. Posteriormente, 400 mg de Celecoxib al primer día y 200 mg cada 12 horas durante los cinco días restantes vs. prednisolona de 30 mg al día por 1 semana y reducir de a 5 mg por semana hasta completar 6 semanas</p>	<p>52 pacientes para cada grupo</p>	<p>Eficacia del tratamiento (resolución de dolor, normalización de VSG y PCR). Función tiroidea a las 6, 12 y 24 semanas</p>	<p>Eficacia: Grupo 1: 69,2% vs. grupo 2 75% Recurrencia: Grupo 1: 30,8% vs. grupo 2 25%. Función tiroidea: diferencia estadísticamente significativa en los niveles de TSH, en semana 6 posterior al tratamiento ($p < 0,001$). Los niveles basales en semanas 12 y 24 no tuvieron diferencias</p>

Estudio	Régimen de corticoide	Dosis	Pacientes	Desenlaces	Resultados
(24): año 2020, estudio retrospectivo-observacional de cohorte	Oral, metilprednisolona durante 6 semanas	16 mg (reducir semanalmente a 16-16-12-8-4-4 mg) por 6 semanas vs. 48 mg (reducir semanalmente a 48-32-24-16-8-4 mg) por 6 semanas	128 pacientes: 63 con 16 mg vs. 65 con 48 mg	Escala del dolor, inflamación (hemograma, VSG, PCR) y perfil tiroideo Determinar la recuperación, la recurrencia en el primer y el segundo episodios e hipotiroidismo permanente	El 86,4% de los pacientes del grupo 1 y el 97,9% de los pacientes del grupo 2 completaron el tratamiento en 6 semanas. Al final del tratamiento (extendido o no), todos alcanzaron los criterios de resolución Recurrencia #1: 48 mg: 25,5%; 16 mg: 9,1% Recurrencia #2: 48 mg: 8,5%; 16 mg: 2,3% Los hipotiroidismos transitorio y permanente fueron iguales

Fuente: elaboración propia.

Referencias

- [1] Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006;73(10):1769–76.
- [2] Asociación Colombiana de Endocrinología, Colombiana de Salud S. A. Guía de atención y manejo de hipotiroidismo. *Acta Med Colomb*. 1999;24:159–74.
- [3] Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology*. 2009;6. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-5>
- [4] Brancatella A, Viola N, Rutigliano G, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis during the SARS-CoV-2 Pandemic. *J Endocr Soc*. 2021;5(10):1–8. <https://doi.org/10.1210/jeendo/bvab130>
- [5] Sato D, Nishiguchi S, Tanaka E. Successful management of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Intern Med*. 2021;60(22):3573–6. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7913-21>
- [6] Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1027–39. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09648-y>
- [7] Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewiński A. Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be – Current state based on 15 years own material. *Neuroendocrinol Lett*. 2018;39(7):489–95.
- [8] Pearce EN, Farwell A, Braverman L. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;(3):2646–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021194>
- [9] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [10] Zhang J, Ding G, Li J, Li X, Ding L, Li X, *et al.* Risk Factors for Subacute Thyroiditis Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:1–11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.783439>
- [11] Lui DT, Lee CH, Chow WS, Lee AC, Tam AR, Fong CH, *et al.* Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):E926–35. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa813>
- [12] Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: Emerging role in the pathogenesis of various thyroid diseases. *J Inflamm Res*. 2021;14:6191–221. <https://doi.org/10.2147/JIR.S332705>
- [13] Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381–7. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
- [14] Christensen J, O’Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkowicz K, *et al.* Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: A Systematic Review. *Intern Med J*. 2021. <https://doi.org/10.1111/imj.15432>
- [15] Stasiak M, Zawadzka-Starczewska K, Lewiński A. Clinical manifestation of subacute thyroiditis triggered by SARS-CoV-2 infection can be HLA-dependent. *Viruses*. 2021;13(12):1–9. <https://doi.org/10.3390/v13122447>
- [16] Ur-Rehman MA, Farooq H, Mohsin M, Ebaad-Ur M, Anwar-Dar Q, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(7):1515–27. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00912-5>
- [17] Pirola I, Gandossi E, Rotondi M, Marini F, Cristiano A, Chiovato L, *et al.* Incidence of De Quervain’s thyroiditis during the COVID-19 pandemic in an area heavily affected by Sars-CoV-2 infection. *Endocrine*. 2021;74(2):215–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02841-8>

- [18] Hanife S, Nahit S, Gönül B, Gürlek A, Erbas T, Ünlütürk U. SARS-CoV-2 Vaccine-induced Thyroiditis: Safety of Revaccinations and Clinical Follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):e1823-34. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac049>
- [19] Duan L, Feng X, Zhang R, Tan X, Xiang X, Shen R, *et al.* Short-term versus 6-week prednisone in the treatment of subacute thyroiditis: a randomized controlled trial. *Endocr Pract.* 2020;26(8):900-8. <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0096>
- [20] Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, Hepsen S, Kus A, Akhanli P, *et al.* An Evaluation of the Results of the Steroid and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Treatments in Subacute Thyroiditis in relation to Persistent Hypothyroidism and Recurrence. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53475-w>
- [21] Kubota S, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan. *Thyroid.* 2013;23(3):269-72. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0459>
- [22] Arao T, Okada Y, Torimoto K, Kurozumi A, Narisawa M, Yamamoto S, *et al.* Prednisolone dosing regimen for treatment of subacute thyroiditis. *J UOEH.* 2015;37(2):103-10. <https://doi.org/10.7888/juoeh.37.103>
- [23] Koirala KP, Sharma V. Treatment of acute painful thyroiditis with low dose prednisolone: A study on patients from Western Nepal. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(9):2-4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14893.6427>
- [24] Hepsen S, Akhanli P, Sencar ME, Duger H, Sakiz D, Kizilgul M, *et al.* The evaluation of low- and high-dose steroid treatments in subacute thyroiditis: a retrospective observational study. *Endocr Pract.* 2021;27(6):594-600. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.11.009>
- [25] Görges J, Ulrich J, Keck C, Müller-Wieland D, Diederich S, Janssen O. Long-term Outcome of Subacute Thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(11):703-8. <https://doi.org/10.1055/a-0998-8035>
- [26] Gozariu L, Stroe M, Vladutiu T, Yopez-Escobar NG, Simionescu L, Szantay I, *et al.* Late Hypothyroidism Following Subacute Thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1986;87(1):48-52. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1210522>

Historia de la Endocrinología

Bernardo Houssay y las investigaciones endocrinas

Orlando Mejía Rivera  ¹

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

Cómo citar: Mejía Rivera O. Bernardo Houssay y las investigaciones endocrinas. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e784. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.784>

Recibido: 06/Febrero/2023

Aceptado: 28/Febrero/2023

Publicado: 15/Marzo/2023

Resumen

Contexto: Bernardo Houssay (1877–1971) fue el primer científico latinoamericano en recibir el Premio Nobel de Medicina y Fisiología, en el año de 1947. Su formación académica la hizo por completo en Argentina y allí fundó y dirigió el Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Luego, creó el Instituto de Biología y Medicina Experimental, enseñó allí a cientos de jóvenes y realizó con sus discípulos múltiples investigaciones experimentales en las áreas de Fisiología Endocrina, Neuroendocrinología, Endocrinología Comparada, Bioquímica y Farmacología. El resultado fue la publicación de alrededor de dos mil artículos científicos y diversos reconocimientos académicos.


Metodología: se han descrito, en detalle, las principales investigaciones endocrinológicas acometidas por el doctor Houssay, interpretando el marco histórico y epistemológico que le permitieron desarrollar un horizonte conceptual y unas técnicas de laboratorio que lograron competir con los más sofisticados centros de investigación de Europa y Estados Unidos.

Resultados y conclusiones: se ha planteado la hipótesis de cómo la obra de Claude Bernard, leída a fondo por el doctor Houssay, lo condujo a concebir y estructurar su método científico de experimentación, siendo un autodidacta y sin haberse formado en ningún laboratorio extranjero de investigación fisiológica, sin embargo, la amplitud y profundidad de su obra científica lo ponen a la altura de figuras tan prestantes como Santiago Ramón y Cajal, Walter Bradford Cannon, Lawrence J. Henderson y Charles Scott Sherrington, entre otros. Además, se resalta y analiza su visión pionera en la concepción integral de la hipófisis y sus relaciones reguladoras con el resto de las glándulas endocrinas, con el metabolismo corporal y la preservación de la homeostasis.

Palabras clave: historia de la medicina, Houssay, diabetes, páncreas, hipófisis, endocrinología, tiroides, suprarrenales, método científico, materialismo holista, Bernard, metabolismo de hidratos de carbono, grasas.

Destacados

- La fuente central teórica y práctica de la totalidad de la experimentación de Bernardo Houssay se basó en la obra de Claude Bernard.
- Houssay no tuvo maestros que le enseñaran lo que aprendió, y en este sentido fue un autodidacta, pero con su genio fue capaz de estudiar, comprender y desarrollar en la práctica una estructura metodológica de investigación a partir de las lecturas de Bernard.
- El razonamiento de Houssay fue hipotético–deductivo, pero siempre conservó la visión holística en la percepción de la complejidad de las distintas glándulas endocrinas que estudió y sus relaciones. De allí su temprana interpretación del sistema neuroendocrino y de la homeostasis del circuito hipotálamo–hipófisis–glándulas periféricas a partir de los mecanismos de retroalimentación.

 **Correspondencia:** Orlando Mejía Rivera, Sede Principal, calle 65, # 26–10, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Correo–e: parcelso2001@yahoo.com

Bernardo Houssay and endocrine research

Abstract

Background: Bernardo Houssay (1877–1971) was the first Latin American scientist to receive the Nobel Prize in medicine and physiology in 1947. His academic training took place entirely in Argentina, where he founded and directed the Institute of Physiology of the Faculty of Medicine of the University of Buenos Aires. He later created the Institute of Biology and Experimental Medicine. He taught hundreds of young people and carried out with his disciples multiple experimental investigations in the areas of endocrine physiology, neuroendocrinology, comparative endocrinology, biochemistry and pharmacology. The result was the publication of about two thousand scientific articles and several academic awards.

Methodology: The main endocrinological research undertaken by Dr. Houssay has been described in detail, interpreting the historical and epistemological framework that allowed him to develop a conceptual horizon and laboratory techniques that were able to compete with the most sophisticated research centers in Europe and the United States.

Results and conclusions: It has been hypothesized that the work of Claude Bernard, read in depth by Dr. Houssay, led him to conceive and structure his scientific method of experimentation, being a self-taught man, and without having been trained in any foreign laboratory of physiological research. However, the breadth and depth of his scientific work put him on a par with such distinguished figures as Santiago Ramón y Cajal, Walter Bradford Cannon, Lawrence J. Henderson and Charles Scott Sherrington, among others. In addition, it highlights and analyzes his pioneering vision in the integral conception of the pituitary gland and its regulatory relationships with the rest of the endocrine glands, with the body metabolism and the preservation of homeostasis.

Keywords: History of medicine, Houssay, Diabetes, pancreas, pituitary, endocrinology, thyroid, adrenal, scientific method, holistic materialism, Bernard, carbohydrate metabolism, fat.

Highlights

- The central theoretical and practical source of all of Bernardo Houssay's experimentation was based on the work of Claude Bernard.
- Houssay had no teachers to teach him what he learned, and in this sense he was an autodidact, but with his genius he was able to study, understand and develop in practice a methodological structure of research from Bernard's readings.
- Houssay's reasoning was hypothetico-deductive, but he always kept a holistic vision in the perception of the complexity of the different endocrine glands he studied and their relationships. Hence his early interpretation of the neuroendocrine system and the homeostasis of the hypothalamus-pituitary-peripheral glands circuit based on feedback mechanisms.

Introducción

Claude Bernard estuvo enfermo en 1860 y dos años fuera del laboratorio. Ese reposo obligado le permitió recapitular sus doctrinas y escribir su libro tan justamente celebrado y admirado: "Introducción al estudio de la medicina experimental" que se publicó en 1865 [...] Cuando a principios de 1907 leí ese libro, me produjo una impresión profunda. Había frecuentado los laboratorios y cada año redactaba una lista de investigaciones que creía dignas de ser emprendidas más tarde; estaba pues preparado para entenderlo. Al finalizar la lectura, sentí que mi carrera estaba definida y que sería fisiólogo.

Bernardo Houssay, Claude Bernard y el método experimental (1941)

Bernardo Alberto Houssay nació en Buenos Aires el 10 de abril de 1877 y murió en la misma ciudad el 21 de septiembre de 1971. Hijo del abogado y profesor de bachillerato Alberto Houssay y de Clara Laffont, ciudadanos franceses que habían emigrado años antes a Argentina en búsqueda de mejores opciones de vida. Fue el cuarto hijo de ocho hermanos y desde los primeros años mostró una inusitada capacidad intelectual. Varias décadas después el ingeniero Pedro Marota evocó sus tiempos de estudiante de francés con el profesor Alberto Houssay y dijo:

Era yo alumno del Colegio Nacional Sarmiento, entonces llamado del Norte, en la calle Libertad, y tenía como profesor de francés al padre de Houssay, de gran cultura, dice el hijo, «que me enseñó el amor por las ideas nobles y generosas y las cosas bellas». El viejo maestro nos enseñaba

en el Telémaco el idioma de Hugo y como yo era celador, tenía conmigo algunas expansiones. Un día me refirió que había en su casa un niño prodigio. A los 9 años, venciendo la resistencia del director, a pesar de las disposiciones reglamentarias, Bernardo ingresó al Colegio Nacional y, a poco, según me relataba con legítimo orgullo, el niño justificaba la excepción por su extraordinario aprovechamiento. A los 13 años ingresaba a la Facultad de Ciencias Médicas; farmacéutico a los 17, profesor al cumplir 21, médico a los 23 (1).

En efecto, el padre no había exagerado las extraordinarias dotes intelectuales de su hijo, además de poseer una personalidad recia e independiente, pues él mismo cuenta que:

Desde los 13 años de edad, con autorización de mi padre, decidí bastarme a mí mismo, lo que me costó bastantes esfuerzos. Pude proseguir los estudios gracias a las exenciones de derechos universitarios y a los puestos que gané por concurso de notas o selección, a los que se me llamó a desempeñar. Nunca usé de influencias ni las admití en cuestiones de nombramientos o de exámenes y jurados (2).

Estos hechos sorprendentes son necesarios de conocer para comprender mejor la vida académica e investigativa de Bernardo Houssay, realizada en una época y en un país que, como el resto de América Latina, carecían de una cultura e infraestructura científica que pudieran competir con las universidades europeas y los centros universitarios e investigativos de Estados Unidos.

Formación académica y actividad laboral

Siendo estudiante de Medicina, fue nombrado profesor ayudante de Fisiología en la Facultad de Veterinaria de la UBA^{1*}, entre 1907 y 1910. Allí adquirió gran experiencia en la vivisección de sapos, ratas, conejos, perros, gatos y aprendió las técnicas de medición estándar de las sustancias que se usaban en el laboratorio. En 1910 fue nombrado profesor de planta y

director del laboratorio de fisiología de la misma facultad, cargo que desempeñó hasta 1919. Houssay concluyó sus estudios de Medicina ese mismo año de 1910 y presentó su tesis de grado titulada: *Estudios sobre la acción de los extractos hipofisarios. Ensayos sobre la fisiología del lóbulo posterior de la hipófisis*, la cual fue publicada en 1911 y recibió el "Premio Facultad de Ciencias Médicas", máximo galardón que daba la UBA a trabajos de investigación originales y meritorios. Una vez graduado, ejerció la práctica médica privada y fue vinculado como médico y luego jefe de clínicas en el hospital Alvear de la capital durante cinco años (1913–1917). Trató, en especial, diabéticos y algunos acromegálicos, que despertaron en él una gran curiosidad, pues el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad y sus relaciones con la hipófisis apenas se estaban entendiendo (3). En 1915, como trabajo complementario, fue contratado en el Instituto Bacteriológico Nacional de Salud Pública, dirigido por el austriaco Rodolfo Kraus, dedicándose a la investigación de venenos de serpientes, arañas, escorpiones y la elaboración de antídotos. De igual manera, mejoró el conocimiento que provenía de Claude Bernard, sobre las acciones del veneno curare en el organismo. Allí conoció a la doctora en química, María Angélica Catán, con quien se casaría en 1920 y de cuya unión nacieron tres hijos, los cuales estudiaron Medicina. Su esposa murió en 1961 y fue un golpe anímico devastador para Houssay (4, 5, 6, 7).

El año de 1919 fue clave para él en la orientación definitiva que tomaría su vida. A la muerte del doctor Horacio Piñero, director de la cátedra de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UBA, el consejo directivo decidió escoger el reemplazo entre él y Frank Soler, profesor asistente de Fisiología. El nombramiento fue muy complicado, pues, como refiere Alfonso Buch (8), hubo un empate de seis votos para cada uno y solo el desempate del decano Alfredo Lanari inclinó la balanza a favor de Houssay. Lo curioso es que las diferencias investigativas de los dos candidatos eran abismales. Mientras Soler tenía doce publicaciones en colaboración y había dirigido seis tesis, Houssay ya era el autor de ciento diez artículos de investigación publicados en español (9), cuyos resúmenes se

¹ *Universidad de Buenos Aires.

habían reproducido en francés en los *Comptes Rendus* de la Sociedad de Biología de París y también en alemán en los famosos *Archivos de Fisiología* (Ach. Ges), revista fundada por el científico Eduard Pflügers en 1868.

Buch en su excelente libro titulado: *Forma y Función de un Sujeto Moderno Bernardo Houssay y la fisiología argentina (1900-1943)*, sintetizó muy bien la diferencia entre ambos: “allí donde Houssay intentaba ser original en la reproducción, Soler intentaba reproducir un original” (10). Con esta frase aludía Buch a la originalidad de las investigaciones de Houssay, como al horizonte conceptual de Soler que solo quería repetir en el laboratorio investigaciones ya conocidas como “el estómago de Pavlov” en los perros. Ahora bien, la decisión de Houssay no fue fácil, pues refiere: “me entusiasaban la clínica y la fisiología, pero como quise concentrarme a una sola actividad, elegí la fisiología porque creí que sería útil a mi país y cumpliría mejor mi vocación natural por las investigaciones en el campo de las ciencias naturales” (11).

Bernardo Houssay, con 32 años de edad, fue nombrado profesor y director del Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UBA el 30 de octubre de 1919. Allí estaría sin interrupciones hasta octubre del año 1943, cuando fue destituido con otros cientos de profesores universitarios por la junta militar que dio un golpe de Estado y que era afín a los países del eje en la Segunda Guerra Mundial. En esta etapa, Houssay fue el líder indiscutible de un laboratorio de investigación en fisiología, con predominio del área endocrinológica y bioquímica, en la cual se formaron cientos de investigadores y que produjo más de dos mil artículos de investigación original, lo que llevó al cabo de los años a un reconocimiento internacional abrumador de su director y varios de sus discípulos (por ejemplo, Luis F. Leloir obtuvo el Premio Nobel de Química en 1970) (12).

De hecho, científicos tan prestigiosos como Walter Bradford Cannon y A. J. Carlson fueron fundamentales para que la comunidad científica terminara reconociéndole a él la originalidad y los trascendentales y pioneros aportes de sus investigaciones. No en vano Carlson afirmó: “Houssay puso a la Argentina en el mapa fisiológico del mundo” (13).

Luego de su destitución, universidades como Harvard o la Fundación Rockefeller, le ofrecieron que siguiera con sus investigaciones en Estados Unidos, con ofertas económicas y tecnológicas inmejorables (14), pero él fue enfático en afirmar que nunca se iría de su país y que continuaría luchando por el desarrollo de la ciencia nacional y latinoamericana. Entonces, recibió el apoyo de la Fundación Sauberán (ente argentino y de carácter privado), al igual que de la Fundación Rockefeller, y fundó en marzo de 1944 el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBME), acompañado de sus discípulos e investigadores Eduardo Braun Menéndez, Oscar Orías, Juan T. Lewis y Virgilio G. Foglia.

Aunque una amnistía lo reincorporó a su cargo docente en la UBA en 1945, un año después y con el ascenso a la presidencia del coronel Juan Domingo Perón, fue jubilado por decreto. El gobierno de Perón fustigó y persiguió a Houssay durante todos los años de su mandato (1946-1955). Incluso, cuando él obtuvo el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1947, se ordenó guardar silencio oficial en la Argentina y, de hecho, periodistas de la cuerda del dictador lo acusaron de elitista, soberbio, enemigo de las clases populares y de que había desconocido el trabajo de sus colaboradores al ser premiado (15, 16). El valor civil y la valentía demostrados por Houssay en estos años fue inmenso y desde su destitución, en 1943, tenía enmarcado en su estudio un breve escrito que denominó “Mi credo personal” (figura 1) y que lo supo difundir también de manera pública (17):

Amor a mi patria
 Amor a la libertad
 Dignidad personal
 Cumplimiento del deber
 Devoción a la Ciencia
 Devoción al trabajo
 Respeto a la justicia y a mis semejantes
 Afecto a los míos
 parientes, discípulos y amigos
 Octubre de 1943 B. Houssay

Figura 1. Mi credo personal

Fuente: tomado de (17).

Fogliá refiere, en su historia del IBME durante el periodo 1944–1963, que la formación de jóvenes investigadores de Latinoamérica fue una de las prioridades que tuvo Houssay, además de continuar con las líneas de experimentación habituales y la producción académica de artículos de investigación que tenían cabida en las principales revistas del mundo. En este lapso se publicaron 557 artículos y se formaron 32 investigadores, dentro de los cuales se encontraban los médicos colombianos Nayib Ambrad Domínguez (1951–1953)^{2*} y Marco A. Luján (1963), oriundos de

se granjeó el afecto de profesores y compañeros y se hizo miembro de las asociaciones médicas correspondientes a sus especialidades. Publicó muchos artículos de investigación científica experimental en diversas revistas, fue autor de la "Coloración de Contraste para las Reacciones de Galli Mainini" e inmortalizó su nombre al asociarlo al de su caro profesor e íntimo amigo, pues hoy la reacción del sapo se conoce con el nombre de "Reacción de Galli Mainini y Ambrad Domínguez", para indicar que la reacción se debe estudiar con la coloración de la floxina y de forma mediata. Pasó luego a Suiza, Italia y España y fue discípulo del profesor don Gregorio Marañón. En 1963, viajó a Ciudad de México, donde reconfirmó su especialidad en Dermatología. Es digno anotar aquí como algo de suma trascendencia, su bella, jugosa y documentada obra científica: *Manual Práctico de Clínica Dermatológica*, en la cual hay un derroche de dominio, conocimiento del tema y donde plasma sin egoísmo sus propias experiencias, recopilación cuidadosa y aumentada de las conferencias que dictó a sus alumnos durante los años de docencia en UniCartagena. En su extensa y notable hoja de vida, se destaca como profesor de Clínica Dermatológica en UniCartagena, jefe de clínica de tumores y radioterapia de los hospitales de Barranquilla y Santa Clara de Cartagena, presidente vitalicio del Tribunal de Ética Médica de Bolívar, académico correspondiente, presidente de la Unión Libanesa Cultural Mundial, vicepresidente de la Academia de Medicina de Cartagena, miembro correspondiente de la Academia de Dermatología y Endocrinología de México y Argentina, miembro de la Academia de Historia de Cartagena y fue además un prolífico escritor de novelas y poesía y un gran orador. Casado con Dora Chalela, con quien tuvo cuatro hijos. Falleció en Cartagena el 27 de julio de 1996. (19). No se encontró ninguna referencia bibliográfica del doctor Luján.

² * En su libro Historia de la dermatología en Colombia (*De la era precolombina a 2004*), su autor, el médico César Iván Varela Hernández, refiere que: "Nayib Ambrad Domínguez (f) nació el 5 de febrero de 1923 en San Estanislao de Kostka, conocido como Arenal, Bolívar. Médico de la UniCartagena en 1947, presentó la tesis *Hernia en Medicina del Trabajo*, la cual mereció los mayores elogios de médicos forenses y ha sido guía de abogados laboristas. En 1950 viajó a Argentina, donde tuvo como profesores del curso de Endocrinología a los mundialmente afamados doctores Carlos Galli Mainini, E. B. Del Castillo y Guillermo Di Paola. Trabajó como colaborador y alumno del Premio Nobel, el profesor Bernardo A. Houssay en investigación endocrina en el Instituto de Biología y Medicina Experimental y siempre bajo la dirección de Carlos Galli Mainini y en compañía de Carlos Abínzano, otro de sus grandes amigos. En el curso de Dermatología, en el Hospital Rivadavia, estuvo al lado del eminentísimo profesor Cordibiola. En ese país

Cartagena (18). En 1955 fue reincorporado a la UBA, como un acto de desagravio simbólico. En 1958, Houssay cumplió el sueño de ayudar a crear una entidad al servicio de la ciencia de su país y nació así el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), del que fue nombrado presidente y cuyo cargo mantuvo hasta su muerte.

El método experimental, el contexto histórico y epistemológico y las investigaciones endocrinológicas

La herencia filosófica de finales del siglo XIX dejó en el campo de la fisiología y de la incipiente área de la bioquímica una concepción materialista, a partir de la poderosa influencia de Augusto Comte y su epistemología positivista (20). El vitalismo encarnado en la obra de Bergson y seguido por fisiólogos como Wilbrand y sus discípulos quedaron a punto de la extinción, en realidad, las primeras décadas del siglo XX son descendientes de dos escuelas científicas: la alemana-rusa y la francesa. El primer grupo influyó en nombres tan representativos como Jacques Loeb e Ivan Pavlov, ellos desarrollaron una investigación fisiológica basada en el materialismo mecanicista: los fundamentos fisicoquímicos de los seres vivos debían ser estudiados por partes y de forma reduccionista. De hecho, Loeb planteó que los organismos eran "máquinas químicas" y que el conocimiento aislado de cada parte y su integración mecanicista posterior daría el conocimiento definitivo del funcionamiento corporal (21). Esta tendencia quedó reflejada en numerosos investigadores durante las primeras tres décadas del siglo XX y químicos como van't Hoff (Premio Nobel en 1901) fundaron las concepciones bioquímicas de la teoría átomo-molecular.

Por otro lado, la escuela francesa encarnada en Magendie y su discípulo Claude Bernard sentaron las bases experimentales de un materialismo no reduccionista, que el historiador de la ciencia Garland Allen denominó "materialismo holista" (22) y el cual es equivalente al "mecanicismo orgánico" propuesto por Alfred North Whitehead, en su brillante obra: *Science and the modern*

world, publicada en 1925 (23). Este consiste, en síntesis, en el reconocimiento de una organización unitaria de los distintos mecanismos y funciones aisladas, que no puede ser comprendida con la simple sumatoria de las partes, es decir, las partes no explican la unidad de los organismos y solo al establecer las relaciones funcionales se revela la complejidad de los procesos fisicoquímicos.

El concepto de "medio interno" de Bernard detallado por él en su obra: *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux* (1866), de los mecanismos de retroalimentación positiva para explicar el metabolismo de los azúcares y su extraordinaria obra: *Introducción al estudio de la medicina experimental* (1865) (24), influyeron en investigadores de la talla de Haldane, Henderson (equilibrio ácido-base en la sangre), Sherrington (sinapsis neuronales) y Cannon, que no solo hizo explícito el concepto de "homeostasis" interna (25) a partir de su lectura de Bernard, sino que tuvo como marco de referencia su método experimental al realizar sus trabajos pioneros sobre el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático); sin embargo, al lado de estos nombres que reconoce la historiografía de la ciencia, es fundamental poner en un lugar de privilegio a Bernardo Houssay y sus investigaciones de fisiología endocrina. De hecho, aunque la mayoría de los biógrafos y estudiosos de sus trabajos han reconocido que la obra de Bernard fue su inspiración, me atrevo a plantear una hipótesis más contundente: la fuente central teórica y práctica de la totalidad de su experimentación se basó en la obra de Claude Bernard, es decir, Houssay no tuvo maestros que le enseñaran lo que aprendió y, en este sentido, fue un autodidacta, pero con su genio fue capaz de estudiar, comprender y desarrollar en la práctica una estructura metodológica de investigación a partir de las lecturas del fisiólogo francés.

En su conferencia: "Claude Bernard y el método experimental", deja claro que su propia investigación se basó en las directrices de su maestro:

La experimentación existe cuando el investigador modifica intencionalmente las condiciones de los fenómenos naturales; experimentar es observar un fenómeno

modificado por el experimentador. En otras palabras, la experimentación es una observación provocada premeditadamente, modificando el estado funcional actual.

Se ha dicho que la observación muestra los hechos y la experimentación instruye sobre ellos; que el observador escucha la naturaleza y el experimentador la interroga. Pero lo que caracteriza la experimentación es que nosotros, premeditadamente, modificamos el estado funcional actual [...]

Hay que razonar sobre hechos y no palabras, es decir, vemos un hecho espontáneo o provocado, formulamos una explicación y la sometemos a experimento, vemos el resultado, esto nos sugiere otro experimento, y así, en cadena, hasta que encontremos una explicación definitivamente clara de cuáles son las causas o condiciones que provocaron el fenómeno [...] El experimentador no acepta un punto de partida definitivo absoluto y está dispuesto a cambiarlo cada vez que haya hechos a los cuales su idea no se aplica o que la contradicen. Cuando los hechos desmienten la idea *a priori* o la hipótesis, no vacilará en cambiarla y no se obstinará inútilmente en sostenerla. Debe dudar de sí mismo, de su técnica, de sus interpretaciones, pero no del determinismo. El espíritu de duda no significa escepticismo; debe creerse, dice Claude Bernard, con fe absoluta en el determinismo, pero debemos dudar de nuestras hipótesis o razonamientos [...].

El método experimental es comparativo y sus tres reglas son: el experimento, *posita causa ponitur effectus*, o sea: al establecer la causa, se produce el efecto; la contraprueba o *experimentum crucis, sublata causa tollitur effectus*, suprimida la causa, suprimido el efecto; y el experimento comparativo, *variante causa, variatur effectus*; si ponemos otras causas obtendremos otros efectos.

Los errores experimentales pueden deberse a observaciones defectuosas, más a menudo a razonamiento incompletos y más frecuentemente aún a insuficiencia de pruebas testigos, a experimentos comparativos y contrapruebas, Y desde que he trabajado en fisiología hasta hoy, toda mi

vida, siempre digo lo mismo a todos los que muestran resultados: «A ver sus testigos, muéstrame sus testigos. ¿Practicó todos los testigos necesarios?» (26, 27).

No obstante, más allá de que en este texto se evidencia el profundo conocimiento que tenía Houssay sobre la obra completa de Bernard, lo cual incluía también los catorce volúmenes de sus investigaciones fisiológicas (28), lo esencial es que al estudiar los trabajos de Houssay, ellos siguen de manera estricta su método científico y experimental. Lo anterior se puede sintetizar así:

- 1 Usó siempre animales y realizó vivisecciones, pues le interesaba encontrar relaciones de unidad funcional en los eventos estudiados y la detección de mecanismos de retroalimentación *in vivo*.
- 2 Extirpaba órganos para evaluar su función y determinar los hallazgos de su hipofunción. Luego restituía los órganos mediante trasplantes y a veces duplicaba dichos trasplantes para evaluar la hiperfunción.
- 3 Utilizó los experimentos "para ver" tanto en la observación natural, como en la manipulación de variantes en el laboratorio. Esto explica algunos de sus hallazgos serendípicos, que también los tuvo su maestro Bernard (29).
- 4 La repetición experimental y la contraprueba fueron protocolos muy estrictos en su práctica y también en la enseñanza a sus discípulos.
- 5 Su razonamiento fue hipotético-deductivo, pero siempre conservó la visión holística en la percepción de la complejidad de las distintas glándulas endocrinas que estudió y sus relaciones.

De allí su temprana interpretación del sistema neuroendocrino y de la homeostasis del circuito hipotálamo-hipófisis-glándulas periféricas a partir de los mecanismos de retroalimentación. De hecho, por su visión panorámica e integradora de la hipófisis y el resto de las funciones orgánicas, logró el reconocimiento de la comunidad científica internacional, cuando fue invitado en 1935 a dar

las famosas “lecturas Dunham” en la Escuela de Medicina de Harvard. Fueron siete conferencias, las cuales se reprodujeron en la prestigiosa revista *New England Journal* en 1936. Los títulos de los textos son:

1. *What we have learned from the toad concerning hypophyseal functions*
2. *The hypophysis and metabolism*
3. *Carbohydrate metabolism*
4. *Asthenia hypophysopriva*
5. *Hypophysis and blood pressure*
6. *Certain relations between the parathyroids*
7. *The hypophysis and the pancreas*
8. *The hypophysis and resistance to intoxications, infections, and tumors.*

El profundo y novedoso conocimiento que mostró Houssay sobre la hipófisis fue consagratorio. En una decisión editorial sin antecedentes previos, el comité de la revista decidió reunir los artículos y publicarlos como un libro independiente, de 208 páginas, con prólogo de Cannon y cuyo título fue: *Functions of the pituitary gland* (30).

Houssay insistió siempre en la vigencia metodológica del libro: *Introducción al estudio de la medicina experimental*, de Bernard. Años después, el también investigador Peter Medawer, Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1960, le dio la razón cuando publicó un ensayo pionero titulado: “Hypothesis and Imagination” (31), en el cual menciona las asombrosas similitudes entre el método experimental de Bernard y la propuesta del método científico de Karl Popper, sustentado en su libro: *La lógica de la investigación científica* (1934). (32).

Por otro lado, la perspectiva histórica de Houssay era profunda y amplia. No solo escribió notables ensayos sobre Cajal (33), Pavlov (34), Pasteur (35), von Mering y Minkowski (36), sino que sus artículos de investigación tenían las referencias históricas recientes y remotas sobre el experimento que había realizado. Esto le permitió también ir construyendo un mapa cronológico de los distintos adelantos de sus temas de interés y armando rompecabezas conceptuales, pues gozó de una memoria prodigiosa, admirada por quienes lo frecuentaron.

Luego de conocer este contexto, enumeraré, de forma sucinta, las principales investigaciones endocrinológicas de Bernardo Houssay y sus colaboradores, resaltando algunos aportes que, a veces, no son referidos por los historiadores de la ciencia del ámbito anglosajón y europeo.

1. Invención de una técnica quirúrgica de hipofisectomía en la rana *Leptodactylus ocellatus* (37), que quizá no le debe nada a las técnicas de hipofisectomía de Harvey Cushing (38), pues Houssay la desarrolló durante los años 1908 y 1909, antes de conocer la primera publicación del neurocirujano realizada en 1909, pero en una época en la cual las revistas científicas llegaban al continente sudamericano con tres o seis meses de retraso. Luego, comenzó a experimentar con el sapo *Bufo arenarum* Hensel y este se convirtió en un animal indispensable en sus investigaciones sobre la hipófisis y otras glándulas endocrinas. La justificación de usarlo se debió a que las manifestaciones clínicas del sapo eran muy evidentes con la ausencia de las glándulas extirpadas y a la resistencia del animal para sobrevivir a las cirugías. La destreza de Houssay llegó casi a la perfección y refiere que alcanzó a experimentar con “más de 15.000” batracios (39). Al parecer, su habilidad e invención quirúrgica se extendió a otros animales de experimentación, pues su discípulo Leloir recordaba que: “Luego hubo de operar perros para extirparles las glándulas suprarrenales. Esto lo hacía Houssay personalmente y yo actuaba como ayudante. Creo que nunca aprendí a hacerlo bien y los perros que operé sin la ayuda de Houssay murieron prematuramente o no llegaron a ser suprarrenoprivos” (40).
2. El profundo conocimiento anatómico de la hipófisis y sus estructuras aledañas, lo condujeron a un descubrimiento esencial y aclaró ciertos errores de interpretación en la comunidad internacional. Cuando Popa y Fielding describieron los vasos portales en 1930 (41), interpretaron que la sangre iba desde la hipófisis al

hipotálamo y, por tanto, los investigadores asumieron que la hipófisis tenía algún tipo de control sobre las estructuras hipotalámicas, pero Houssay, con Biasotti y Sammartino, demostraron en 1935 que el flujo sanguíneo era descendente e iba del hipotálamo a la hipófisis (42). Este hallazgo pionero fue desconocido en el ámbito anglosajón hasta los años 40 y por eso se le atribuyó erróneamente a Wislocki y King la prioridad en su publicación de 1936 (43).

3. Fue el primero en demostrar el efecto diabetogénico de la anterohipófisis, su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono y su rol antagónico con la insulina pancreática. Los diversos experimentos con sapos y perros se iniciaron en el año de 1929 y los últimos se realizaron en 1945. En esta serie de experimentos se resalta: la aparición de gran sensibilidad a la insulina y su efecto hipoglicémico luego de la hipofisectomía; la aparición de resistencia a la insulina en sapos hipofisectomizados luego de la inyección de extractos de la hipófisis anterior; la atenuación de síntomas y signos de diabetes *mellitus* en sapos y perros que estaban pancreatectomizados y a los cuales se les agregó una hipofisectomía (44, 45, 46). A estos perros que mejoraban y aumentaban la sobrevivencia, se les denominó "perros de Houssay", en el argot de la comunidad científica. En la clínica, a los pacientes diabéticos que mejoran por la aparición y manifestación de un panhipopituitarismo se les denomina "fenómeno de Houssay". La inyección de extractos de la anterohipófisis en animales con pancreatectomías parciales genera diabetes y se denominó "diabetes hipofisiaria" por Young; las inyecciones frecuentes y prolongadas de extractos de la hipófisis anterior producen una "diabetes metahipofisiaria", término acuñado por Houssay para designar a una diabetes permanente por el daño irreversible de las células β de los islotes

de Langerhans por la toxicidad del extracto (47, 48, 49, 50). Por el conjunto de estos experimentos, el doctor Houssay recibió el Premio Nobel de Medicina en el año de 1947, compartido con Gerty y Carl Cori por su "descubrimiento del mecanismo de la conversión catalítica del glucógeno".

4. Experimentos sobre la secreción de insulina en perros pancreatectomizados. Con los que luego se demostró, de manera detallada, que la glucosa inyectada era el desencadenante esencial de la actividad insulínica, en aquellos perros que volvieron a ser trasplantados (51).
5. Papel de las glándulas suprarrenales. Atenuación de la diabetes pancreática y floridzínica con la adrenalectomía en perros y sapos; demostración de que la ablación de la médula suprarrenal no modifica la glucemia normal ni la diabetes pancreática o floridzínica. Descubrimiento del "Centro adrenalino-secretorio-hipotalámico" (52, 53, 54).
6. Demostración de la regulación hormonal del metabolismo de las grasas, con el efecto cetogénico en perros con pancreatectomía total y atenuación de la cetosis luego de la hipofisectomía (55, 56, 57).
7. Papel de la tiroides en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes (58, 59, 60).
8. Regulación de la función sexual y el desarrollo de una nueva técnica del diagnóstico del embarazo por espermiación del sapo (61, 62).
9. Estudios pioneros (cuasi simultáneos e independientes de los de Page) de la secreción renal de renina, su relación con la angiotensina, el angiotensinógeno y la generación de hipertensión de origen nefrogénico (63, 64, 65, 66, 67).
10. Sus múltiples experimentos con sapos y perros le han dado un lugar preponderante en la aparición y la evolución de una disciplina emergente denominada Endocrinología Comparada (*Comparative*

Endocrinology). Incluso, hizo parte del primer libro publicado con el título de *Comparative endocrinology* (1959), editado por Aubrey Gorbman. A Houssay le correspondió el capítulo titulado *Comparative physiology of the endocrine pancreas* (68, 69).

Conclusión

Bernardo Houssay debe ser considerado, sin ninguna duda, como uno de los grandes fundadores de la fisiología endocrina contemporánea. Su visión holística y la rigurosidad metodológica de sus experimentos le permitió realizar descubrimientos claves del funcionamiento de varias glándulas, pero ante todo, tuvo la capacidad de comprender mejor y primero que la mayoría de los investigadores de su tiempo, la dimensión integral y homeostática del sistema endocrino y el rol esencial de la hipófisis.

Además, su labor docente quedó plasmada en el libro: *Fisiología humana* (70), el cual se publicó, por primera vez, en el año de 1945, en colaboración con sus más cercanos discípulos (Covian, Foglia, Hug, Leloir, Lewis, etcétera). La obra tuvo traducciones al inglés, el francés y el portugués. En español se publicaron cuatro ediciones y la última fue en 1969, con la plena dirección de Houssay, quien tenía 82 años de edad y tuvo la lucidez y la fortaleza para redactar todas las secciones de los capítulos de: "Secreciones internas (hipófisis, tiroides, suprarrenales, paratiroides, páncreas, timo)", "Reproducción (regulación neuroendocrina de la función sexual)", "Metabolismo" y "Medio interno y la sangre". Todo esto en un estilo impecable y con un conocimiento profundo de la Endocrinología.

Su obra ensayística de educación médica y formación de científicos latinoamericanos no la he abordado en este texto, pero también merece una reflexión atenta. No obstante, quiero finalizar citando el párrafo final que leyó durante su intervención en la *IV Reunión Científica de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas*, titulada: "Misión y responsabilidad del investigador científico", celebrada en 1961 en la ciudad brasilera de Sao Paulo:

En mi larga vida, lo que he conseguido realizar fue siempre menos de lo que esperaba. Pienso que hay que tener ideales elevados y aspirar a alcanzar grandes cosas, porque como la vida rebaja siempre y no se logra sino una parte de lo que se ansía, aspirando muy alto se alcanza mucho más. Me parece conveniente ser decidido y creer que lo fácil se consigue enseguida, lo difícil cuesta un poco más de tiempo y lo imposible demora más, pero frecuentemente se consigue si hay perseverancia y esfuerzo tenaz e inteligente. Los adelantos y conquistas del presente son sueños juveniles realizados que alguna vez parecieron imposibles de alcanzar. Creo que se debe ser optimista, lo soy por naturaleza, por cálculo y por táctica, pues sólo los optimistas, decididos y tenaces consiguen éxitos. Sin embargo, hay que ser optimista, pero no ciego, y se debe saber ver nítida y claramente los obstáculos y cómo debe desarrollarse la acción para vencerlos y alcanzar éxitos verdaderos.

De la obra futura de los jóvenes que me escuchan dependerá el progreso de nuestras ciencias y de nuestros países. Espero que respondan brillante y dignamente a las esperanzas que depositamos en su acción venidera (71).

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

El autor declara que no tuvo conflictos de interés en la escritura o publicación del presente artículo.

Referencias

- [1] Marota P. El profesor Bernardo Houssay (discursos pronunciados con motivo de su designación como profesor Honorario). Buenos Aires: Imprenta Universidad de Buenos Aires; 1939.

- [2] Houssay B. Discurso de despedida. *Rev Universidad de Buenos Aires*. 1959;III(2):1-13.
- [3] Tan SY, Ponstein N. Bernardo Houssay (1887-1971): Endocrine physiologist and Nobel laureate. *Singapore Med J*. 2016 en.;57(1):1-2. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016003>
- [4] Charreau EH. Bernardo A. Houssay (1887-1971). *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2016;53(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.001>
- [5] Foglia VG, Deulofeu V. Bernardo Houssay: su vida y su obra (1887-1971). Buenos Aires: Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; 1981.
- [6] Barrios-Medina A. Bernardo Alberto Houssay: Una biografía. Madrid: Editorial Academia Española; 2012.
- [7] Foglia VG. Bernardo Alberto Houssay (1877-1971). *Acta Physiológica Latinoam*. 1971;XXI(4):267-85.
- [8] Buch A. Institución y ruptura: la elección de Bernardo Houssay como titular de la cátedra de fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UBA (1919). *Redes: Rev Estud Soc Cienc*. 1994;1(2):161-79. <http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/332>
- [9] Becu D, Diessler G. Las publicaciones de Houssay: listado de trabajos científicos publicados. Argentina: IBYME; 2021. <http://hdl.handle.net/11336/127771>
- [10] Buch A. Forma y función de un sujeto moderno: Bernardo Houssay y la fisiología argentina (1900-1943). Quilmes: Universidad Nacional de Quilmes; 2006.
- [11] Houssay B. Discurso pronunciado por el Dr. Bernardo Houssay en el homenaje que se le rindiera con motivo de sus bodas de plata con el profesorado el 9 de noviembre de 1934. Córdoba: "La Semana médica"; 1934.
- [12] Jácome Roca A. Houssay, Leloir y los nóbeles latinoamericanos de ciencias. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2017;4(1):34-9. <https://doi.org/10.53853/encr.4.1.106>
- [13] Young F, Foglia VG. Bernardo Alberto Houssay (1887-1971). *Biograph Mem Fellows Roy Soc*. 1974;20:247-70. <https://doi.org/10.1098/rsbm.1974.0011>
- [14] Cueto M. Laboratory Styles in Argentine Physiology. *Isis*. 1994; 85(2): 228-46. <https://doi.org/10.1086/356808>
- [15] Stecher P. Bernardo Houssay y la difusión de conocimiento científico en la Argentina (1930-1960). *Panace@: Rev Med Leng Trad*. 2016;17(44):150-5.
- [16] Comastri H. Referentes de la ciencia argentina frente al proyecto peronista. XIII Jornadas Interescuelas/Departamentos de Historia. Catamarca: Departamento de Historia de la Facultad de Humanidades, Universidad Nacional de Catamarca; 2011. <https://www.aacademica.org/000-071/405>
- [17] Houssay B. Copia digital del manuscrito personal. <https://www.museohoussay.org.ar/archivo>
- [18] Foglia VG. The History of Bernardo A. Houssay's Research Laboratory, Instituto de Biología y Medicina Experimental: The First Twenty Years, 1944-1963. *J His Med Allied Sci*. 1980;25(4):380-96. <https://doi.org/10.1093/jhmas/XXXV.4.380>
- [19] Varela CI. Historia de la dermatología en Colombia (De la era precolombina a 2004); 2005. https://dev.asocolderma.org.co/sites/default/files/historia_de_la_dermatologia_en_colombia_0.pdf
- [20] Comte A. Discurso sobre el espíritu positivo. Julián Marías (trad). Madrid: Alianza Editorial; 2017.
- [21] Loeb J. The mechanistic conception of life: biological essays. Cambridge: Cambridge University Press; 1964.
- [22] Allen G. La ciencia de la vida en el siglo XX. México: FCE; 2018.

- [23] Whitehead AN. Science and the modern world. Nueva York: The Macmillan Company; 1962.
- [24] Bernard C. Introducción al estudio de la medicina experimental. Barcelona: Crítica; 2005.
- [25] Cannon WB. The wisdom of the body. Nueva York: W.W. Norton & Company, Inc; 1932.
- [26] Houssay B. Claude Bernard y el método experimental. Rev Universidad Nacional Córdoba. 1941;9/10:1282-95.
- [27] Houssay B. El significado de la obra de Claude Bernard. Rev Med Hist. 1972;14:7-26.
- [28] Bernard C. Les oeuvres de Claude Bernard. París: Chez J.B. Bailliére. <https://catalog.hathitrust.org/Record/008885193>
- [29] Mejía-Rivera O. Claude Bernard y las claves para un método de hallazgos serendípicos en los descubrimientos científicos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e727. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.727>
- [30] Houssay B. Functions of the pituitary gland. Cambridge: New England Journal Medicine; 1936.
- [31] Medawar P. Hypothesis and Imagination. En: Schilpp PA, editores. The Philosophy of Karl Popper. LaSalle, Illinois: Open Court; 1974. p 274-92.
- [32] Popper K. La lógica de la investigación científica. Madrid: Editorial Tecnos; 2008.
- [33] Houssay B. Centenario de Ramón y Cajal. Rev Cienc Invest. 1952;8(6) 241-4.
- [34] Houssay B. Los premios nobel: Iván Petrovitch Pavlov (1849-1936): Premio Nobel de Medicina 1904. Rev Cienc Invest. 1946;2:229-32.
- [35] Houssay B. Luis Pasteur: 27-XII-1822-28-XI-1895: Conferencia pronunciada en la Academia Nacional de Medicina al conmemorarse el Cincuentenario de su fallecimiento: Por el Sr. Académico Prof. Dr. Bernardo A. Houssay. Bol Acad Nac Med. 1945;721:4-19.
- [36] Houssay B. The discovery of pancreatic diabetes: the role of Oscar Minkowski. Diabetes. 1952;1-2:112-6. <https://doi.org/10.2337/diab.1.2.112>
- [37] Houssay B. La hipófisis de la rana. Argent Méd. 1910;VIII(20):229-38.
- [38] Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks on function of the hypophysis. Ann Surg. 1909;50:1002-17. <https://doi.org/10.1097/00000658-190912000-00003>
- [39] Houssay B. What we have learned from the toad concerning hypophyseal functions. N Engl J Med. 1936;214:913-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM193605072141901>
- [40] Leloir L. Algunos recuerdos de Bernardo A. Houssay. En: Foglia V, Deulofeu V, editores. Bernardo A. Houssay: su vida y su obra: 1887-1971. Buenos Aires: Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; 1981. p. 163-8.
- [41] Popa GT, Fielding U. A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. J Anat. 1930;65:88-91.
- [42] Houssay B, Biasotti A, Sammatino R. Modificaciones producidas por las lesiones infundíbulo-tuberianas en el sapo. Rev Soc Argent Biol. 1935;XI:318.
- [43] Wislocki GB, King LS. The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply. Am J Anat. 1936;58(2):421-72. <https://doi.org/10.1002/aja.1000580206>
- [44] Houssay B, Magenta MA. Acción de las sustancias retropituitarias sobre la sensibilidad de los perros hipofisoprivos a la insulina. Rev Soc Argent Biol. 1929;V:99.
- [45] Houssay B, Biasotti A. Hipofisectomía y diabetes pancreática en el sapo. Rev Soc Argent Biol. 1930;VI:8.
- [46] Houssay B, Biasotti A. La diabetes pancreática de los perros hipofisoprivos. Rev

- Soc Argent Biol. 1930;VI:251. Le diabète pancréatique des chiens hypophysectomisés. C.R. Soc. Biol., París, 1930, 105, 121. Les troubles diabétiques chez les chiens privés d'hypophyse et de pancréas. C. R. Soc. Biol., París, 1930, 105, 124. Pankreas diabetes und Hypophyse beim Hund. Pflügers Arch. ges. Physiol., 1931, 227, 664.
- [47] Houssay B, Biasotti A, Di Benedetto E, Rietti CT. Acción diabética de los extractos antero-hipofisarios (tercera nota). Rev Soc Argent Biol. 1932;VIII:563.
- [48] Houssay B, Foglia VG. Diabetes antero-hipofisaria y función endocrina pancreática. Rev Soc Argent Biol. 1936;XII:237.
- [49] Houssay B. Experimental Diabetes. Clin Proc. 1946;5(5):219-30.
- [50] Young FG. Permanent Experimental Diabetes produced by Pituitary (Anterior Lobe) Injections. Lancet. 1937;230(5946):372-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)91786-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)91786-0)
- [51] Houssay B, Lewis JT, Foglia VG. Papel del páncreas en la regulación de la glucemia. Rev Soc Argent Biol. 1928;IV:859. Action compensatrice ou préventive de la greffe pancréatique sur la glycémie diabétique ou normale. C.R. Soc. Biol., París, 1929, 100, 140. Action de la pancréatique sur les variations de la glycémie produites par 1 injection de glucose. C.R. Soc. Biol., París, 1929, 100, 142. Influence de l'énervation du pancréas sur les variations de la glycémie produites par l'injection de glucose. C.R. Soc. Biol., París, 1929, 100, 144.
- [52] Houssay B, Lewis JT. Suprarrenales y diabetes pancreática. Rev Asoc Med Argent. 1921;XXXIV:1099.
- [53] Houssay B, Biasotti A. Influencia de la hipófisis y la suprarrenal sobre la diabetes pancreática del sapo. Rev Soc Argent Biol. 1936;XII:104.
- [54] Houssay B, Molinelli EA. Centro adrenalino-secretor hipotalámico. Rev Soc Argent Biol. 1925;I:600.
- [55] Rietti CT. Cetosis en la diabetes pancreática de los perros hipofisiprivos. Actas Congr Intern Biol Montevideo. 1930;11: 332.
- [56] Houssay B, Lewis JT, Rietti CT. Hiperglucemia, glucosuria y cetonuria por inyecciones de extracto antero-hipofisario. Bol Acad Nac Med Buenos Aires. 1932: 171.
- [57] Urgoiti EJ, Houssay B, Rietti CT. Hypophyseal and adrenal factors essential for ketoacidosis of pancreatectomized dogs. Diabetes. 1963;12:301. <https://doi.org/10.2337/diab.12.4.301>
- [58] Houssay B. Diabetes tiroidea y metatiroidea. Rev Soc Argent. Biol. 1944;XX:179.
- [59] Houssay B. Acción de la tiroides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y en la diabetes. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1945.
- [60] Houssay B. The action of the Thyroid on Diabetes. Recent Horm Res. 1948;2:277. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4831-9892-7.50014-8>
- [61] Houssay B, Giusti L, Lascano González JM. Implantación de la hipófisis y estimulación sexual en el sapo. Rev Soc Argent Biol. 1929;V:397.
- [62] Houssay B. Diagnóstico del embarazo por espermiación del sapo. Gazeta Méd Port. 1954;7:165.
- [63] Houssay B, Fasciolo JC. Demostración del mecanismo humoral de la hipertensión nefrótica. Bol Acad Nac Med Buenos Aires. 1937;342. Revta, Argent. Cardiol., 1937, 4, 362. Secreción hipertensora del riñón isquemiado. Revta Soc. argent. Biol., 1937, XIII, 284. Sécrétion hypertensive du rein ischémie. C.R. Soc. Biol., París, 1938, 127, 147. 16o. Congrès int. Physiol., Zürich, Suisse, 1938, 2, 279.
- [64] Houssay B, Taquini AC. Acción vasoconstrictoras de la sangre venosa del riñón isquemiado. Rev Soc Argent Biol. 1938;XIV:5.

- [65] Houssay B, Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Taquini AC. Action hypertensive du rein ischémié. *Presse Méd.* 1939;27:1633.
- [66] Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Houssay B, Leloir LF, Muñoz JM, Taquini AC. Angiotonin or hypertensin. *Science.* 1943;98(2553):495. <http://hdl.handle.net/11336/123688>
- [67] Page IH, Helmer OH. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the interaction between renin and renin-activator. *J Exp Med.* 1940;71:29-42. <https://doi.org/10.1084/jem.71.1.29>
- [68] Norris DO. Comparative Endocrinology: Past, Present, and Future. *Int Compar Biol.* 2018;58(6):1033-42. <https://doi.org/10.1093/icb/icy107>
- [69] Houssay BA. Comparative physiology of the endocrine pancreas. En: Gorbman A, editor. *Comparative endocrinology.* Nueva York: John Wiley and Sons. p. 639-67.
- [70] Houssay B, Caldeyro-Barcia R, Covian MR, Fasciolo JC, Foglia VG, Houssay A, Hug E, Leloir L, Lewis JT, Soldati, L. *Fisiología Humana.* Buenos Aires: El Ateneo; 1969.
- [71] Houssay B. Misión y responsabilidad del investigador científico. Santiago de Chile: Editorial Universidad Católica; 1962.

MITOS Y VERDADES DEL POLLO

“Sabías que... muchos han sido los mitos e interpretaciones erróneas que se han dado a cerca del consumo del pollo, limitando la inclusión de este nutritivo alimento en la alimentación saludable de la población colombiana.”



¡Aquí despejamos tus dudas!



MITO 1:

El pollo tiene hormonas ¡FALSO!



Su crecimiento rápido se debe a la genética, alimentación, sanidad y el manejo de los animales. Incluso, si se inyectaran hormonas al pollo, se elevaría su precio en el mercado y se convertiría en una situación insostenible para las productoras avícolas.



Está demostrado que no existe una hormona para el crecimiento del pollo de uso comercial.

MITO 2:

Está relacionado con la pubertad precoz en las niñas ¡FALSO!

No hay ninguna razón científica que afirme que la industria avícola utiliza hormonas para causar pubertad precoz o incluso desviaciones sexuales. El pollo tiene sus propias hormonas naturales que sintetiza para su crecimiento y desarrollo normal.



La pubertad precoz en niñas se puede deber a otras causas relacionadas con el sobrepeso, el exceso de bebidas azucaradas, el estrés emocional, entre otras.



MITO 3:

Tiene un contenido alto de grasas ¡FALSO!

El pollo es uno de los alimentos de origen animal con contenido bajo en grasas.



De hecho, en promedio **una porción de pollo de 100 gramos** aporta de 4 a 16% de grasa total y ese porcentaje varía según el corte y el sistema de cocción. Además, contiene **omegas 3,6 y 9 con mayor contenido de omega 9 (oleico)**. Y estudios científicos han demostrado que consumir esos **ácidos grasos favorecen la salud cardiovascular**.



MITO 4:

Pollo de Granja VS Pollo "Criollo" ¿CUÁL ES LA DIFERENCIA?

La diferencia entre los pollos de granja y los pollos "criollos", es que los primeros son criados en galpones, con condiciones óptimas de sanidad y con una alimentación balanceada que contiene maíz, sorgo, soya, vitaminas y minerales.



Mientras que los segundos, son genéticamente diferentes y requieren mayor tiempo para alcanzar el peso óptimo para consumirlo, su crianza puede ser en galpones y a cielo abierto; y su alimentación es a base de residuos alimentarios, algunos granos y lombrices, entre otros.

¡Y RECUERDA!

El pollo es un alimento fuente de proteína, con alta cantidad y calidad de nutrientes necesarios como hierro, selenio, fósforo, vitamina A y vitaminas del complejo B.



¡NO COMAS CUENTOS, MEJOR COME POLLO!

CONOCE MÁS EN: ACOMERPOLLO.COM

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Interpretación del monitoreo continuo de glucosa: una visión práctica

Nicolás Coronel–Restrepo  ^{1,2,3}, Alex Ramírez–Rincón ^{1,3}, Andres Palacio ^{1,3},
Maria Rocío Delgado ^{3, 4}, Jose Fernando Botero ^{1,3}

¹Medicina Interna y Endocrinología, División de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo,
Clínica Integral de Diabetes (CLID), Medellín, Colombia

²Medicina Interna y Endocrinología, División de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo,
Clínica Medellín, Grupo Quirón Salud. Medellín, Colombia

³Departamento de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB),
Medellín, Colombia

⁴Pediatría, División de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Clínica Integral de Diabetes (CLID),
Medellín, Colombia

Cómo citar: Coronel–Restrepo N, Ramírez–Rincón A, Palacio A, Delgado MR, Botero JF. Interpretación del monitoreo continuo de glucosa: una visión práctica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e764. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.764>

Recibido: 20/Julio/2022

Aceptado: 12/Enero/2023

Publicado: 02/Marzo/2023

Resumen

Contexto: las herramientas para el monitoreo de glucosa a nivel capilar, como intersticial, han evolucionado en precisión y exactitud. Puntualmente, los sistemas de monitoreo continuo de glucosa han permitido alcanzar las metas de control en pacientes con diabetes de una manera más fácil. Aunque la literatura médica recomienda que la información obtenida de estos dispositivos debe estar organizada y resumida, el proceso estructurado de interpretación no está estandarizado.

Objetivo: describir desde una perspectiva práctica, sencilla e intuitiva, la interpretación de los datos del sistema de monitoreo continuo de glucosa.

Metodología: se realizó una búsqueda descriptiva de la literatura en la base de datos PubMed y se seleccionaron artículos pertinentes a los objetivos propuestos. A través de reuniones periódicas presenciales y virtuales, se diseñó un esquema de interpretación de los registros de monitorización continua de glucosa, teniendo en cuenta las recomendaciones de la literatura y la experiencia personal de los autores para llegar a un consenso práctico.

Resultados: los objetivos de interpretación se resumieron en 4 pasos: 1) Determinar si el estudio es confiable; 2) Definir el problema; 3) Determinar dónde está el problema; 4) identificar la etiología del problema.

Destacados

- Las herramientas para el monitoreo de la glucosa, tanto a nivel capilar como intersticial, han evolucionado en precisión y exactitud.
- La información y la interpretación de los datos obtenidos a través de los sistemas de monitoreo continuo de glucosa debe ser estructurada y organizada.
- Desde una perspectiva práctica presentamos un abordaje de interpretación basado en 4 pasos sencillos e intuitivos.

 **Correspondencia:** Nicolas Coronel Restrepo, Clínica Medellín, Grupo Quirón Salud, Carrera 65B # 30 – 95, Medellín, Colombia. Correo–e: ncoronel.restrepo@gmail.com

Conclusiones: la interpretación de la información de los sistemas de monitoreo continuo de glucosa debe de ser sencillas, intuitivas y prácticas.

Palabras clave: monitoreo continuo de glucosa, tecnología en diabetes, sensor de glucosa, manejo de diabetes, perfil ambulatorio de glucosa, control glucémico, variabilidad glucémica, estabilidad glucémica, hipoglucemia.

Interpretation of continuous glucose monitoring: A practical view

Abstract

Context: Tools for glucose monitoring at both, capillary and interstitial levels, have evolved in precision and accuracy. Specifically, continuous glucose monitoring systems have made it easier to achieve control goals in patients with diabetes. Although the medical literature recommends that the information obtained from these devices should be organized and summarized, the structured process of interpretation is not standardized.

Objective: To describe from a practical, simple, and intuitive perspective, the interpretation of continuous glucose monitoring system data.

Methodology: A descriptive literature search was performed in the PubMed database and articles relevant to the proposed objectives were selected. Through periodic face-to-face and virtual meetings, a scheme for the interpretation of continuous glucose monitoring records was designed, considering the recommendations of the literature and the personal experience of the authors, to reach a practical consensus.

Results: The interpretation objectives were summarized in 4 steps: 1) Determine if the study is reliable; 2) Define the problem; 3) Determine where the problem is; 4) Identify the etiology of the problem.

Conclusions: Interpretation of data from continuous glucose monitoring systems should be simple, intuitive, and practical.

Keywords: continuous glucose monitoring, diabetes technology, glucose sensors, diabetes self-management, ambulatory glucose profile, CGM, rtCGM, isCGM, glycemic control, glycemic variability, glycemic stability, hypoglycemia

Highlights

- Tools for glucose monitoring at both capillary and interstitial levels, have evolved in precision and accuracy.
- The information and interpretation of data obtained from continuous glucose monitoring systems must be structured and organized.
- From a practical perspective, we present an interpretation approach based on 4 simple and intuitive steps.

Introducción

Con el uso del monitoreo continuo de glucosa (MCG) (1), el concepto de la glucosa como una variable estática cambió a una variable dinámica (figura 1). La obtención de datos a lo largo del día ha permitido evaluar las fluctuaciones (variabilidad) de la glucosa en amplitud/tiempo y su correlación con la hipoglucemia (2). A su vez, ha permitido resumir los datos en porcentajes por encima o debajo del rango deseado y estimar el

promedio de glucosa. Se ha posicionado como una tecnología efectiva en el cuidado de los pacientes que viven con diabetes, permitiéndoles alcanzar un control metabólico de calidad (3, 13); siendo una herramienta complementaria a la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (4). El uso de MCG se ha asociado con reducciones de HbA1c en niños y adultos, sin incrementar los episodios de hipoglucemia y sin un impacto estadísticamente significativo en la reducción de eventos de cetosis (5, 6). El uso de MCG en pacientes con

diabetes tipo 1 y tipo 2, ha demostrado ser una herramienta fundamental para la educación del paciente y la adherencia a los cambios en estilo de vida (7,8). En mujeres embarazadas, ha mejorado

los desenlaces maternos y neonatales (9). Las guías de manejo recomiendan al MCG como el estándar de cuidado para aquellos con regímenes intensivos de insulina (10 - 13).

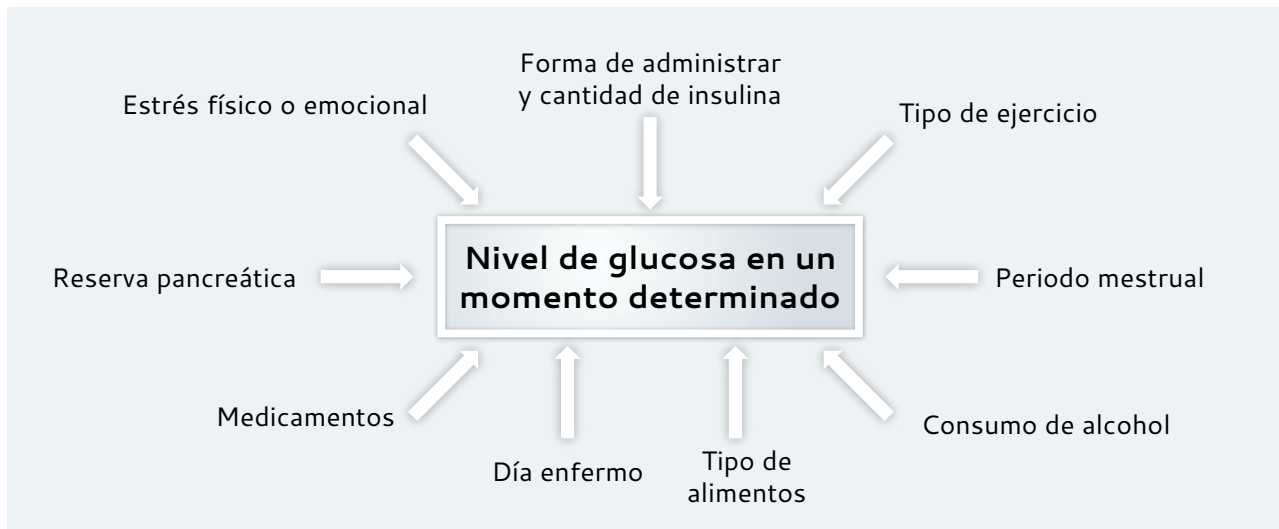


Figura 1. Variables independientes que afectan los valores de glucosa

Fuente: elaboración propia.

El MCG tiene como principio operativo medir la glucosa en el espacio intersticial cada 5 minutos. Estos datos son resumidos a través de los reportes de manejo de glucosa ambulatorio (AGP). En ellos se incluye el tiempo en rango (TIR), tiempo por debajo del rango (TBR) y por encima de este (TAR), así como el cálculo de las métricas para variabilidad glucémica, usando el coeficiente de variación (CV) y la exposición global a glucosa durante el tiempo evaluado, usando el promedio por sensor y el indicador de manejo de glucosa (GMI) (10, 11).

Recientemente, Bergenstal y colaboradores (14) publicaron un enfoque interpretativo del AGP basándose en la codificación del color del TIR (evitar hipoglucemias, "menos rojo", y mantener el tiempo en rango la mayoría del tiempo, "más verde"), sin embargo, este no proporciona un enfoque etiológico y resolutivo de los problemas del comportamiento glucémico.

En esta opinión de expertos, presentamos una visión práctica para la interpretación del AGP

basada en 4 pasos. Este no es, ni pretende ser, un estudio de validación científica para score o escalas estructurado metodológicamente.

Individualización y empoderamiento

Entre los objetivos del cuidado del paciente con diabetes, se incluye la individualización de metas basado en las comorbilidades, complicaciones y las decisiones compartidas con el paciente. La implementación de la tecnología en la medicina ha emergido como una herramienta complementaria para alcanzar estas metas, a través del uso de aplicaciones móviles, sistemas de infusión continua de insulina, lapiceros de insulina inteligentes y el uso de MCG, entre otros. Con estos se han instaurado los cimientos de ecosistemas digitales donde se puede hacer trazabilidad, monitoreo clínico y recomendaciones puntuales a los pacientes según sus condiciones particulares (15).

El primer paso en el abordaje del paciente usuario de tecnología, es enseñarle la finalidad

clínica y objetivos de la herramienta a usar, a través de un programa de educación continua. Basados en las características de cada uno, se ofrece la tecnología y el sistema de monitoreo específico (13, 16). El paciente debe brindar información respecto al tiempo de alimentación, cantidad de ingesta de carbohidratos, actividad diaria, ejercicio, dosis de insulina y medicamentos antidiabéticos, e inclusive, circunstancias extenuantes como estrés, viajes, ciclo menstrual, cambios en los parámetros de los sistemas de infusión continua (si este aplica), uso de esteroides y posición al dormir. Si bien se puede capturar esta información en el dispositivo, es importante que el paciente pudiese llevar un diario y que registre en él todas estas variables con fecha y hora (17).

Análisis estructurado del monitoreo continuo de glucosa

La HbA1C sigue siendo el parámetro con que se determina el riesgo individual de que un paciente desarrolle complicaciones macro o microvasculares (18, 19), sin embargo, otras métricas aportadas por el MCG, como el TIR, están siendo usadas como referencia, no solo por su asociación con complicaciones a largo plazo (21, 22), si no por su facilidad en la interpretación de una forma mucho más intuitiva (23). No obstante, esta evidencia clínica no ha sido validada completamente en estudios prospectivos aleatorizados en donde se evalúe como objetivo principal el TIR.

Con el AGP, se busca resumir de forma estandarizada la información obtenida en el MCG (10). Existen 14 parámetros estadísticos que se deberían incluir en la interpretación de MCG (10), proceso que fue simplificado a 10 variables métricas y al cual, se adicionó el uso del TIR como estrategia de optimización en el manejo (11) (figura 2). En el consenso internacional de uso MCG (11); se definieron una serie de objetivos terapéuticos para el TIR dependiendo si es diabetes tipo 1 o tipo 2, haciendo énfasis en individualizar mujeres embarazadas diabéticas tipo 1 y pacientes con un riesgo incrementado de hipoglucemia (ejemplo: ancianos frágiles, hipoglucemias inadvertidas, enfermedad renal crónica, entre otros). Aún falta evidencia

clínica sólida para dar recomendaciones de TIR en mujeres embarazadas diabéticas tipo 2 (tabla 1).

El arte de la interpretación de esta información está en lograr identificar la causa de dichas excursiones, tal y como se realiza un diagnóstico diferencial con un síntoma clínico; el análisis de estos datos debe de estar encaminado a identificar las posibles etiologías que expliquen el comportamiento glucémico, situación que en algunas ocasiones sólo se logrará revisando en conjunto con el paciente los diferentes eventos del día a día (24).

A continuación, describimos 4 sencillos pasos para interpretar los datos del MCG de forma retrospectiva (figura 3).

Paso 1: determine si el estudio es confiable

Determine primero el tiempo de uso del dispositivo y luego la exactitud de los datos capturados. Se espera que el uso del sensor sea idealmente > 70% en un periodo mínimo de 7 días. El uso de MCG por 14 días se correlaciona fuertemente con el promedio de glucosa en los últimos 3 meses, TIR y métrica de hiperglucemia (25, 26, 27). El análisis de días adicionales no aumenta sustancialmente esta correlación (26). La exactitud de los datos se logra mediante un adecuado número de calibraciones pareadas con el sensor (idealmente 3 a 4 en el día), sin embargo, este requisito no es aplicable a todos los dispositivos de MCG disponibles, por ejemplo, el sistema de monitoreo intermitente Flash FreeStyle® no requiere de calibraciones (28). En resumen, podríamos concluir que la confiabilidad de los datos obtenidos por el MCG estaría determinada por la adherencia del uso del sensor por parte del paciente y de los requerimientos específicos para cada tipo de MCG disponible en el mercado (tabla 2).

Si no se cumple con los requisitos de adherencia y/o exactitud, los datos no son confiables y no se debería de proseguir en el análisis de la información. En este punto, es importante evaluar las causas de las fallas en la adherencia, por ejemplo, la falta de educación en el uso del dispositivo, la disminución en la frecuencia de escaneos en caso de uso de MCG intermitentes

como FreeStyle®, viajes, estrés, alergias a los adhesivos, actividad física inusual, enfermedad o uso de esteroides, entre otros (29). En este orden de ideas, analizando la situación clínica con el

paciente, determinaremos la necesidad de repetir el estudio si es necesario, o la búsqueda de apoyo de forma multidisciplinaria (psicología, educador en diabetes, etc.) (29).

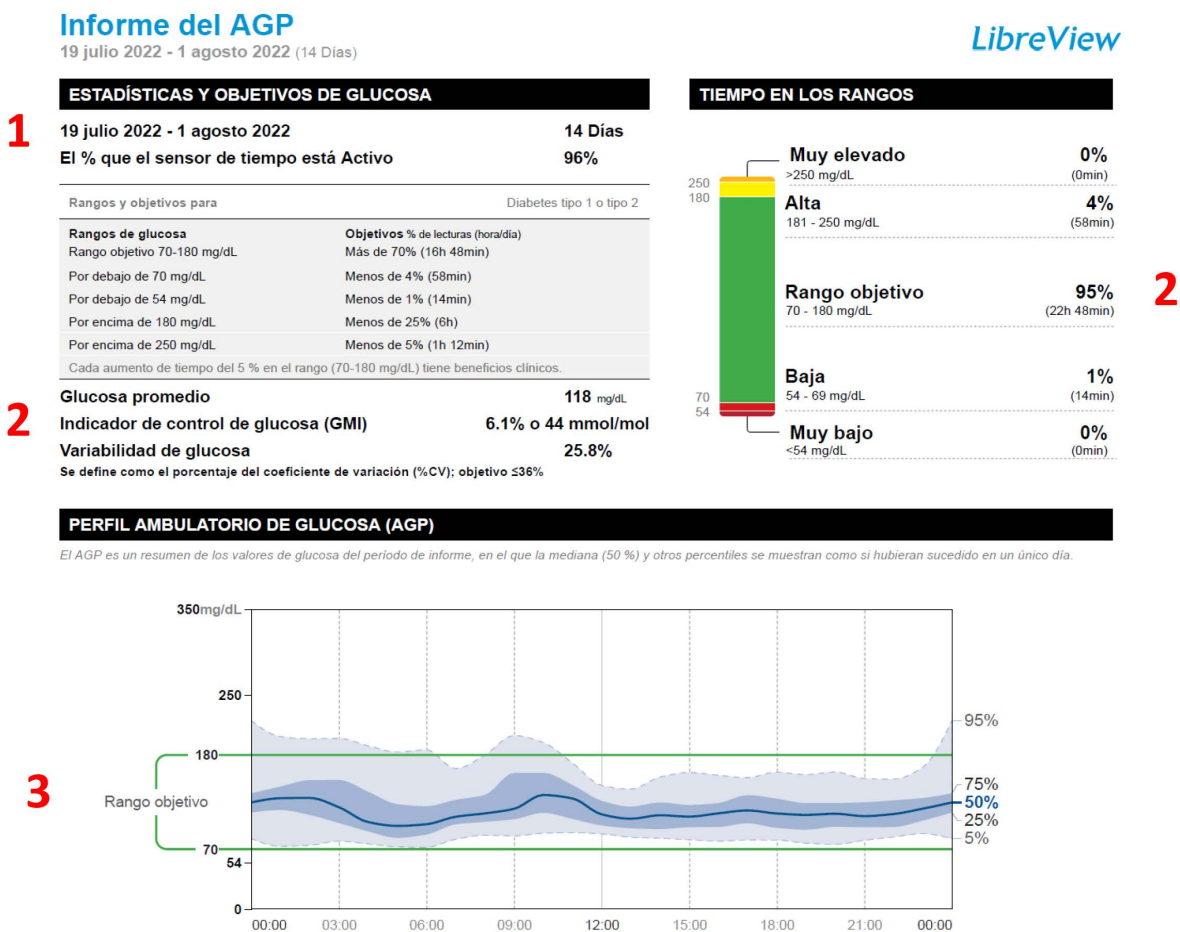


Figura 2. Ejemplo de resumen estandarizados de los datos obtenidos con MCG con el dispositivo FreeStyle Libre

- Notas aclaratorias: 1. Ayuda a identificar el tiempo en que se hizo el registro y el porcentaje de tiempo que se uso el sensor
2. Ayuda a identificar las metas integradas e individuales de control glucémico (indicador de glucosa, coeficiente de variación y tiempos en rango)
3. Ayuda a identificar hiper p hipoglucemias a través de graficas de superposición del registro de glucosa a lo largo del tiempo evaluado

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Objetivos recomendados de TIR en diferentes grupos poblaciones

Grupo	TIR*	TBR*			TAR*	
	%/día	Meta (mg/dl)	%/día	< Meta (mg/dl)	%/día	> Meta (mg/dl)
DM1/DM2	> 70% (>16h, 48 min)	70 - 180	< 4% (< 1h) < 1% (< 15 min)	< 70 < 54	<25% (<6h) <5% (< 1h, 12 min)	> 180 > 250
Ancianos, frágiles	> 50% (>12h)	70 - 180	< 1% (< 15min)	< 70	< 10% (< 2h. 24 min)	> 250
DM1 y embarazo	> 70% (>16h, 48 min)	63 - 140	< 4% (< 1h) < 1% (< 15 min)	< 63 < 54	< 25% (< 6h)	> 140
DM2 y embarazo / DMG [†]	--	63 - 140	--	< 63 < 54	--	> 140

Nota aclaratoria: *TIR: tiempo en rango; *TBR: tiempo por debajo del rango; *TAR: tiempo por encima del rango; † No hay evidencia clínica suficiente para recomendar TIR específicos.

Fuente: adaptado de Danne *et al.* (10).

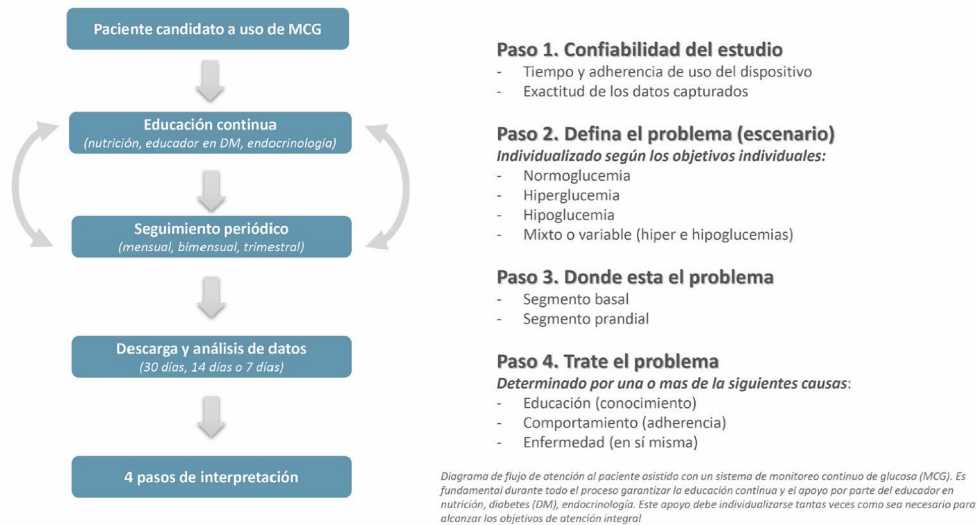


Figura 3. Flujograma para la interpretación secuencial del MCG

Nota aclaratoria: Diagrama de flujo de atención al paciente asistido con un sistema de monitoreo continuo de glucosa (MCG). Es fundamental durante todo el proceso garantizar la educación continua y el apoyo por parte del educador en nutrición, diabetes (DM), endocrinología. Este apoyo debe individualizarse tantas veces como sea necesario para alcanzar los objetivos de atención integral.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Requerimientos específicos para cada uno de los MCG disponibles en Colombia

Dispositivo	Edad aprobada por la FDA para su uso (años)	MARD* (%)	Calibraciones	Vida media del sensor (días)	Alarmas	Localización del sensor	"Calentamiento" del sensor	Interferencia	Requerimiento de glucometría capilar	Flechas y gráficos de tendencia
Abbott FreeStyle Libre	> 18	9,4	No requiere	10 – 14	Ninguna, tiene que realizar escaneos para conocer el estado de glucosa	Brazo	1 hora	Vitamina C Aspirina	Si, durante cambios rápidos en los niveles de glucosa o episodios de hipoglucemia.	Si
DexCom G6	> 2	9	No requiere. Versiones previas dos veces al día	7	Programables, baja – alta – tendencias altas o bajas.	Abdomen (> 2 años), región lumbar baja (2 to 17 años)	2 horas	Acetaminofén con dosis > 4gr/day	No	Si
Medtronic Guardian Sensor 3	14 a 75	8,7	Si, por lo menos dos veces al día, idealmente 3 a 4 veces al día	7	Baja – Alta. Alta o baja predictiva	Abdomen	2 horas	Acetaminofén	Si, para calibrar el sistema	Si

Nota aclaratoria: * MARD (Mean Absolute Relative Difference), diferencia de medias entre las tomas de glucometría capilar y el MCG; † Varían de acuerdo con el dispositivo utilizado. No hay convenciones estandarizadas en los dispositivos disponibles. Se recomienda consultar las recomendaciones para cada dispositivo para una adecuada interpretación.

Fuente: elaboración propia.

Paso 2: defina el problema o escenario

A través del GMI, expresado en porcentaje (%), se determina el control glucémico a corto plazo. Su asociación con HbA1c en sangre será más fuerte cuando los datos del MCG sean como mínimo de 14 días e inmediatamente precedan al momento en que se analizó en sangre la HbA1C (26). El GMI, es calculado a partir de la media de glucosa del MCG y se puede comparar con la HbA1C, sin embargo, estas dos mediciones no son idénticas y pueden llegar a diferir hasta en el 81% de los casos analizados (31). El GMI tendrá una importancia relevante en la práctica clínica para conocer el control glucémico a corto plazo o cuando el proceso de glicación se ve afectado por factores no glucémicos (anemia, ferropenia, etnia, disfunción renal, etc.). Este no debe de usarse aisladamente, pues un valor cercano a la meta o por encima de este, no descarta la posibilidad de eventos de hipoglucemias (4, 32).

Para la identificación del problema o escenario se deben de tener claros los objetivos individuales de cada paciente (tabla 1) (10,11). Estos umbrales, se han definido como el TIR, codificado con colores para ilustrar el porcentaje del tiempo en que el paciente permanece dentro y fuera del rango objetivo general (70 – 180mg/dL). Este rango no debería ser menor del 70% – 75% del tiempo, porcentaje que se ha asociado con un valor de HbA1c de 6,7% (27) y con menor riesgo de complicaciones (21,22). Otras métricas como el GMI, el promedio de glucosa y el coeficiente de variación (CV), ayudarán en conjunto a determinar con mayor claridad el tipo de problema del paciente. Esta triple meta, es la más cercana en la práctica clínica convencional a la medicina de precisión (33, 34). Tendremos entonces los siguientes problemas o escenarios metabólicos a través del MCG, que orientarán a tomar una medida correctiva:

- 1) **Normo glucemia (tiempo en rango) – “Más verde”:** es muy difícil que un paciente en tratamiento con insulina logre un TIR del 100 %, dada las múltiples variables que intervienen en el control glucémico.
- 2) **Hipoglucemia (Tiempo debajo del rango) – “Más rojo”:** la hipoglucemia

es la principal barrera para alcanzar el adecuado control glucémico, además del riesgo inherente de complicaciones y alteración en la calidad de vida (35). Según el consenso internacional de MCG, si la hipoglucemia dura menos de 15 minutos por debajo del umbral definido como < 54mg/dl, se considera un evento; cuando dura 120 minutos o más, se considera hipoglucemia prolongada (11). Esta definición estandarizada tiene importancia al momento de evaluar su asociación con desenlaces clínicos. Se recomienda clasificar la hipoglucemia basándose en los niveles de presentación:

- **Nivel I:** es un nivel de alerta. La glucemia esta entre 70–54mg/dL, con o sin síntomas asociados. El paciente está en riesgo de desarrollar hipoglucemia grave. Por ende, se debería de tomar una pronta acción correctiva para de esta manera, minimizar el tiempo que permanezca en este rango.
- **Nivel II:** es un nivel de glucemia menor de 54mg/dL con o sin síntomas. Es un rango de significancia clínica y requiere atención inmediata.
- **Nivel III:** hipoglucemia grave que se manifiesta requiriendo asistencia de un tercero. No hay un valor específico que la determine.

- 3) **Hiperglucemia (tiempo encima del rango) – “Más amarillo”:** las repercusiones clínicas de este patrón no solo están representadas por magnitud de la excursión, sino también por su durabilidad en el tiempo (36, 37). Se definen dos niveles de hiperglucemia (tabla 1) (11).
- 4) **Mixto (o variable):** al tener datos continuos de una variable dinámica en el tiempo, es posible obtener la desviación estándar (SD) y rangos intercuartílicos (IQR). Esta dispersión se conoce como variabilidad. Estas fluctuaciones estarán determinadas por la amplitud, frecuencia y duración (38). Es importante señalar

que la variabilidad puede ser diferente según el marco de tiempo analizado y se puede obtener durante el día o durante diferentes segmentos de este (mañana, desayuno, almuerzo o cena). Se define un registro o segmento variable a través del coeficiente de variación (CV), el cual se estima a partir de la desviación estándar de glucosa sobre la media de glucosa multiplicado por 100 (10). Valores por

debajo del 36%, se consideran de baja variabilidad y posiblemente, con menor riesgo de complicaciones relacionadas con estrés oxidativo e hipoglucemias recurrentes (35, 38, 39).

Es importante tener presente que estos escenarios no son mutuamente excluyentes y que la mayoría de las veces se pueden presentar más de uno en el mismo paciente (figura 4).

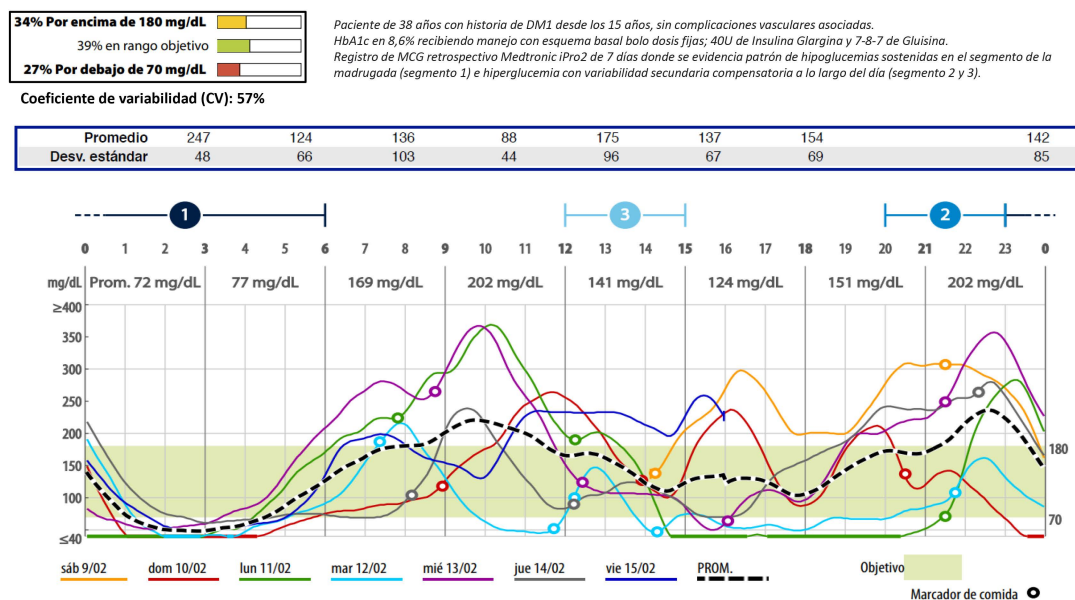


Figura 4. Identificación de patrones

Nota aclaratoria: Paciente de 38 años con historia de DM1 desde los 15 años, sin complicaciones vasculares asociadas. HbA1c en 8,6% recibiendo manejo con esquema basal bolo dosis fijas; 40U de Insulina Glargina y 7-8-7 de Glusina. Registro de MCG retrospectivo Medtronic iPro2 de 7 días donde se evidencia patrón de hipoglucemias sostenidas en el segmento de la ma-drugada (segmento 1) e hiperglucemia con variabilidad secundaria compensatoria a lo largo del día (segmento 2 y 3).

Fuente: elaboración propia.

Paso 3: determine donde está el problema

El siguiente paso será determinar en qué horario se está presentando el problema. Aquí, la gráfica de superposición o AGP será determinante. A través del AGP, se logra tener una visión resumida de patrones y tendencias del control glucémico (40). Es fundamental identificar la hipoglucemia (figura 5), sobre todo en aquellas ocasiones donde exista más de un

escenario metabólico (ejemplo: hiperglucemia con hipoglucemia y variabilidad asociada) (figura 4). Siempre que se identifique una hipoglucemia, debe de caracterizarse según la frecuencia del evento (patrón en el tiempo del registro), el horario (momento del día), la profundidad y duración (severidades determinadas por niveles) y posteriormente, evaluar la presencia de hiperglucemias (figura 6) o situaciones de comportamiento mixto (variable) (figura 4).

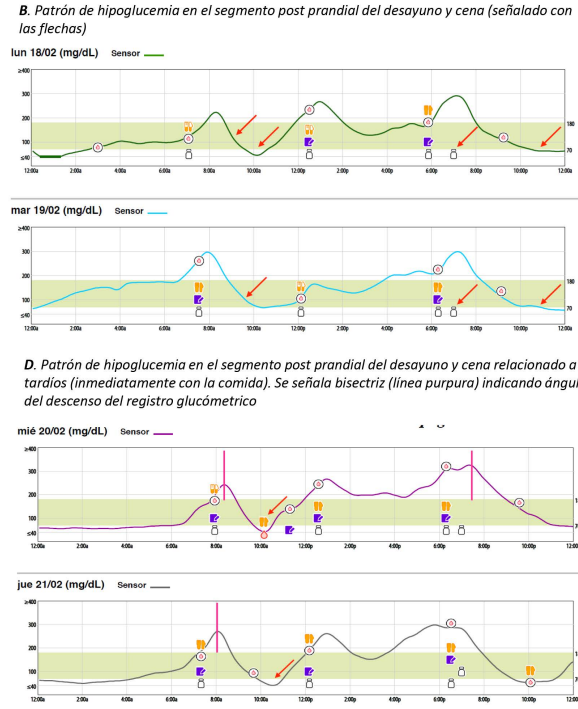
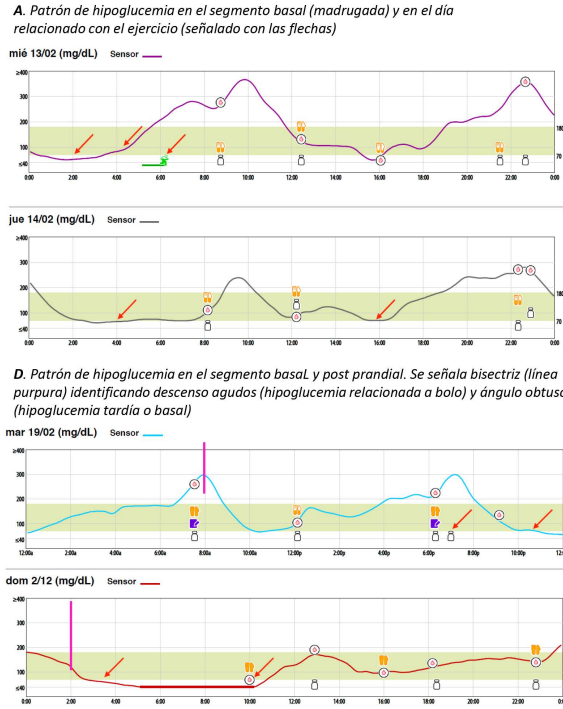


Figura 5. Ejemplos de hipoglucemia en diferentes segmentos del día

Fuente: elaboración propia.

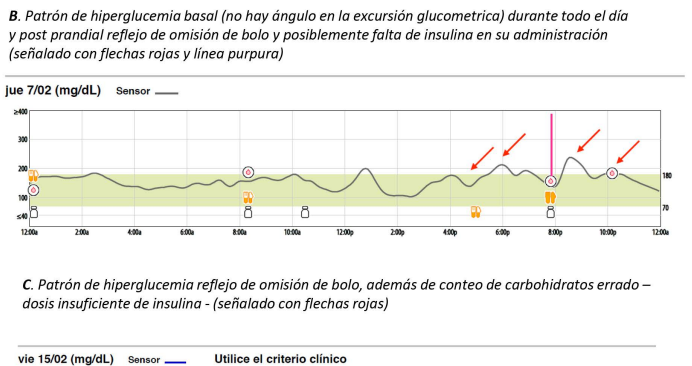
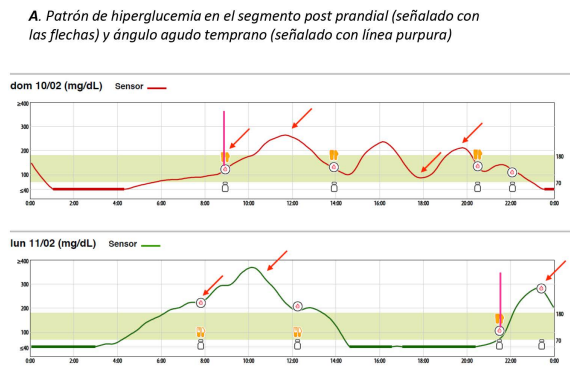


Figura 6. Ejemplos de hiperglucemia en diferentes segmentos del día

Fuente: elaboración propia.

Paso 4: identifique la etiología del problema y trátela

Tras la identificación adecuada del problema y su localización en el segmento del día, el último paso es la identificación de la causa. Deben evaluarse siempre aquellos problemas con patrón; es decir, que se repitan en el tiempo. Sin embargo, ante la presencia de un solo evento que por definición sea clínicamente significativo, amerita una acción correctiva inmediata; ejemplo hipoglucemia nivel II y III (figura 4). Siempre se recomienda evaluar el segmento previo al evento clínicamente significativo, idealmente 4 a 6 horas antes.

Un gran obstáculo que tenemos con la interpretación de los registros, es capturar todos los factores de exposición que generaran cambios en la glucosa; como por ejemplo comidas, momento del ejercicio, medicamentos ingeridos o aplicados como la insulina y su temporalidad con la comida, correcciones, etc. Sería fundamental que hubiera una automatización en los registros de estos factores de exposición (15).

Son tres esferas principales en cada paciente, que serán limitantes para lograr tratar adecuadamente el problema metabólico identificado (figura 7):

- Educación (conocimiento): un componente educativo deficitario respecto al empoderamiento de la enfermedad, asociado a mala adherencia a las recomendaciones dietarias, conductuales o terapéuticas, hace difícil el control metabólico.
- Comportamiento (autocuidado): se debe alentar a cada paciente al automonitoreo, auto control y empoderamiento de la enfermedad (manejo de hipo e hiper glucemias, correcciones en los días de enfermedad y durante viajes, etc.). Todos los pacientes deben de cumplir con un régimen nutricional, de actividad y adherencia a la toma de medicamentos.
- Enfermedad (progresión): determinado principalmente por el tiempo en evolución de la enfermedad, el daño de célula beta, el agotamiento en la célula alfa y la asociación con complicaciones micro y macrovasculares. Son quizá los casos más difíciles de tratar, pues muchos de ellos requerirán basales diferenciales y manejos específicos con infusores continuos de insulina.

AGP	Interpretación	Acción correctiva
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baja variabilidad en IDR e IQR ▪ Baja variabilidad glucémica ▪ Individuo metabólicamente sano 	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baja variabilidad en IDR ▪ Alta variabilidad IQR ▪ Problemas en el tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis de insulina ▪ Factor de corrección e índices ▪ Cambios constante de patrones
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baja variabilidad en IQR ▪ Alta variabilidad IDR ▪ Problemas conductuales 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omisión de bolos ▪ Bolos tardíos ▪ Diferentes horas de comida ▪ Ejercicio ▪ Alcohol ▪ Factor de corrección e índices
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alta variabilidad en IDR e IQR ▪ Problemas de tratamiento y conductuales 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omisión de insulina ▪ Factor de corrección e índices ▪ Omisión de bolos ▪ Bolos tardíos ▪ Diferentes horas de comida ▪ Ejercicio ▪ Alcohol

Figura 7. Rangos IQR (intercuartílicos) e IDR (interdecil) con su respectiva interpretación y acción correctiva

Fuente: Adaptado de Kröger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R. Clinical Recommendations for the Use of the Ambulatory Glucose Profile in Diabetes Care. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 May;14(3):586–594

Situaciones y acciones correctivas según el tipo de problema

1. **Hipoglucemia:** suele observarse en pacientes con sobredosificación de insulina o medicamentos antidiabéticos con importante efecto hipoglucemiante. La sobredosificación de insulina puede ser dependiente de insulina basal o prandial (figura 5). La mejor forma para evaluar un segmento de la insulina basal es durante la madrugada, durante el día podría plantearse omitir la ingesta de alimentos por un periodo determinado (6 a 8 horas) y así, no “contaminar” el registro con insulina prandial activa. La diferencia entre la glucosa al acostarse y la glucosa en ayunas a primera hora de la mañana, puede ayudar a identificar sobre insulinización. Es importante caracterizar el tipo de ejercicio realizado y el horario de este para lograr determinar el riesgo que pueda tener en el desarrollo de hipoglucemia.

Las hipoglucemias relacionadas con el bolo prandial pueden ser fácilmente identificadas si al momento de aplicarse la insulina (idealmente 10 a 15 minutos antes de cada comida principal) se generara una marca en la curva del monitoreo. De esta manera, objetivamente pueden determinarse las variaciones de glucosa, durante la primera y segunda hora postabsorción. Una vez identificado los periodos de comida en cada segmento, es importante enfocarse en las curvas postprandiales, tratando de identificar la tendencia y los ángulos de inclinación. Cuando evaluamos la curva de descenso de la glucosa, hay que identificar la bisectriz de un ángulo, entendiendo esta como la semirrecta con origen en el vértice del ángulo que lo divide en dos ángulos de igual medida (figura 5). Al trazar esta bisectriz, si el ángulo es agudo, lo más probable es que la causa de hipoglucemia sea por un gran diferencial en el índice (o ratio) o con la sensibilidad; por el contrario,

si el ángulo es recto u obtuso (sería lo usual), podría representar, según el comportamiento glucémico, un fenómeno de hipoglucemia tardía. En la tabla 3 se resumen las principales causas de hipoglucemia temprana (3 a 4 horas) y tardías (4 a 6 horas) y en la figura 7, se representa con ejemplos cómo la dispersión de la glucosa, a partir de la mediana con sus respectivos IQR, ayuda a identificar si el problema es inherente a la conducta (adherencia del paciente) o a la enfermedad y sus potenciales estrategias terapéuticas que se podrían implementar.

2. **Hiperoglucemia:** estas excursiones usualmente son explicadas, o por exceso de comida o por falta de insulina. Al igual como se analizó en la hipoglucemia, debe diferenciarse si el problema es dependiente del segmento basal o prandial. A diferencia de la hiperoglucemia basal, los picos de excursión post-prandial suelen ser de ángulo más agudo (figura 7). Las curvas prandiales de glucosa durante las siguientes 3-4 horas posterior a un bolo de insulina, serán los momentos ideales para determinar la exactitud de la dosis, además de determinar el tiempo de acción de esta (17). Es de anotar que las dosis altas de insulina suelen tener una curva de acción más larga que las dosis pequeñas, esto varía de persona a persona, dependiente de su tasa metabólica y del patrón de absorción subcutáneo de la insulina. Al analizar las hiperoglucemias postprandiales, las potenciales etiologías son dosis insuficientes de insulina prandial (por índice de carbohidratos o mal conteo de estos), bolo de administración tardía en relación con el inicio de la comida o la no administración de éste. En estos casos, en los gráficos de monitoreo se manifiestan los episodios de hiperoglucemia con una curva en forma de cúpula acompañado de variabilidad, usualmente con amplios rangos interdecílicos (figura 6 y 7), explicado por factores inherentes al paciente. En la tabla 3 resumimos las principales causas de hiperoglucemia

postprandial temprana (3 a 4 horas) y tardía (4 a 6 horas), con las potenciales estrategias terapéuticas que se podrían implementar.

- 3 **Mixto o variable:** la alta oscilación o variabilidad glucémica en el segmento basal suele estar en relación con un diferencial de los requerimientos de insulina en un segmento determinado, el ejemplo típico de este hallazgo es el fenómeno del Alba. La alta variabilidad postprandial, usualmente está determinada por factores inherentes al paciente (conducta o adherencia) o la misma enfermedad (tiempo de evolución y disfunción de célula beta). Podríamos encontrar entonces pacientes con hiperglucemias o hipoglucemias

variables, reflejo de omisión u olvidos de bolos, marcada disfunción de célula beta con compromiso total o parcial de hormonas contrarreguladoras como el glucagón, alimentos con bajo contenido de carbohidratos o alto contenido lipídico, mal conteo de carbohidratos (en los pacientes que lo realicen), dosis variables prandiales, entre otros (figura 8). Una forma práctica de identificar este problema es cotejando los registros con el diario de alimentos y conductas que el paciente haya realizado durante el estudio. En la tabla 3 y en la figura 7, se presenta un resumen de las principales causas etiológicas de alta oscilación postprandial.

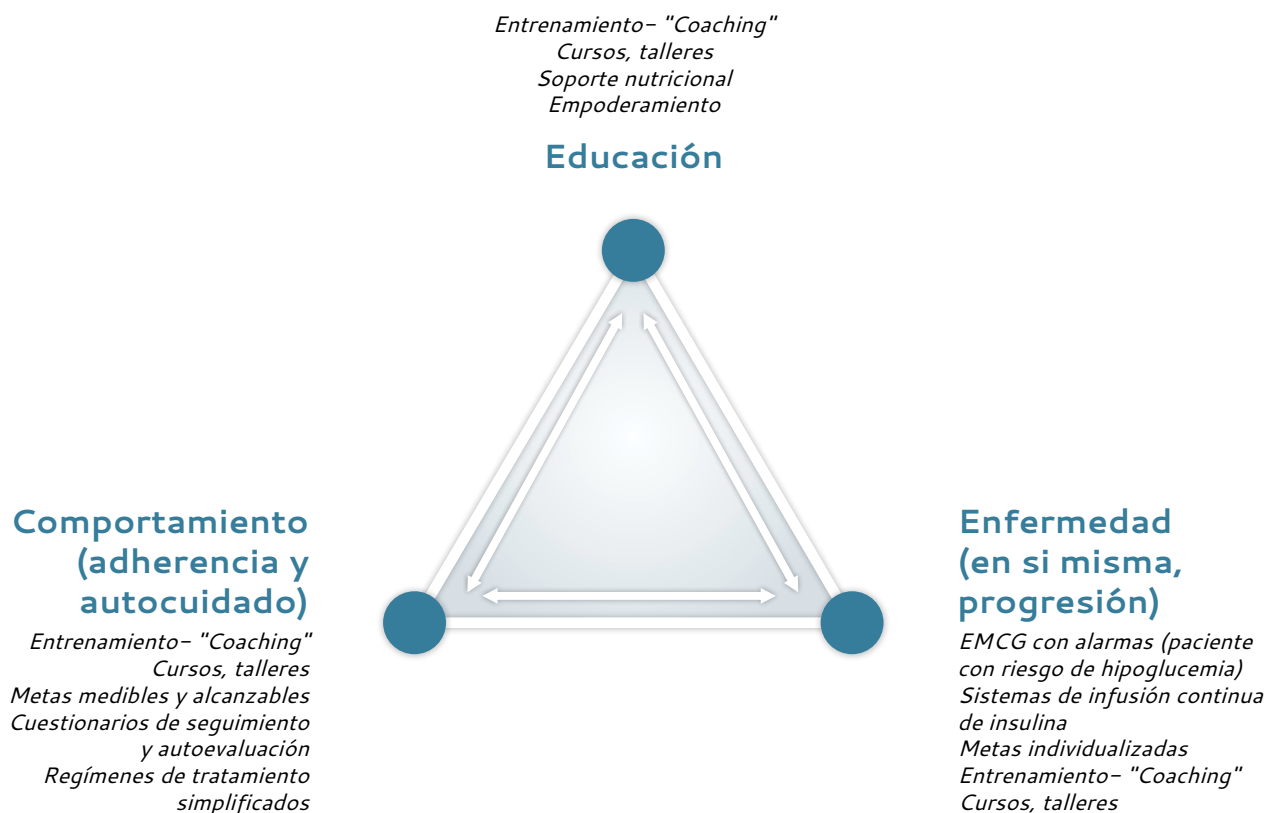


Figura 8. Estrategias de intervención según la esfera comprometida

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Causas de diferentes patrones glucométricos

Hiperglucemia post prandial		Hiperglucemia post prandial		Variabilidad
Temprana (3 a 4 horas)	Tardía (4 a 6 horas)	Temprana (3 a 4 horas)	Tardía (4 a 6 horas)	Temprana (3 a 4 horas)
1. Omisión de bolos	1. Enfermedad renal crónica	1. Altas dosis de insulina (bolos agresivos)	1. Doble bolo en un periodo corto de tiempo ("stacking")	1. Omisión de bolos
2. Bolos Tardíos	2. Alimento con alto contenido de grasa	2. Bolos tempranos	2. Alimentos con bajo índice glucémico	2. Bolos agresivos
3. Dosis insuficiente	3. Dietas complejas	3. Doble bolo	3. Ejercicio	3. No adherencia
4. Conteo de carbohidratos	4. Gastroparesia	4. Conteo de carbohidratos	4. Sobre insulinización	4. Pobre conteo de carbohidratos
5. Índice (ratio)	5. Bolos insuficientes	5. Índice (ratio)	5. Variación intraindividual	5. Requerimientos basales diferenciales
6. Sensibilidad	6. Índice (ratio)	6. Sensibilidad		6. Sobre correcciones
	7. Bolos tardíos			

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

La información disponible con los dispositivos de monitoreo es muy amplia. El objetivo de esta perspectiva práctica es simplificar la interpretación y la aplicabilidad de los datos basados en 4 pasos. El primer paso es identificar si el estudio es confiable, seguido de la identificación del problema o escenario metabólico (normoglucemia, hipoglucemia, hiperglucemia o variable); el tercer paso es identificar en cual momento del día se presenta el problema y finalmente, identificar la etiología de este, para poder ofrecer un tratamiento dirigido.

Declaración de fuentes de financiación

Se declara que los autores no recibieron ningún tipo de financiación para la realización del manuscrito.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés en relación con la realización del manuscrito

Referencias

- [1] Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* 2012;69(2):83–93. <https://doi.org/10.1080/09674845.2012.12002443>
- [2] Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. *Adv Ther.* 2019;36(3):579–96. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0870-x>
- [3] Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, *et al.* Effects of Continuous Glucose

- Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2020; 43 (5): 1146–56. <https://doi.org/10.2337/dc19-1459>
- [4] Ajjan RA. Diabetes Technol Ther. How Can We Realize the Clinical Benefits of Continuous Glucose Monitoring? *Diabetes Technol Ther.* 2017 May;19(S2): S27–S36. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0021>
- [5] Wang Y, Zou C, Na H, Zeng W, Li X. Effect of Different Glucose Monitoring Methods on Bold Glucose Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022 Jun 18; 2022:2851572. <https://doi.org/10.1155/2022/2851572>
- [6] Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia.* 2022 Apr;65(4):604–619. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05648-4>
- [7] Farhan HA, Bukhari K, Grewal N, Devarasetty S. Use of continuous glucose monitor as a motivational device for lifestyle modifications to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with non-insulin therapies. *BMJ Case Rep.* 2022 Jun 7;15(6):e248579. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-248579>
- [8] Duarte DB, Fonseca L, Santos T, Silva VB, Marques-Puga F, Saraiva M, *et al.* Impact of intermittently scanned continuous glucose monitoring on quality of life and glycaemic control in persons with type 1 diabetes: A 12-month follow-up study in real life. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 Jun;16(6):102509. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102509>
- [9] Xiu-Chang VY, Ling-Tan Y, Darryl-Ang WH, Lau Y. Effects of continuous glucose monitoring on maternal and neonatal outcomes in perinatal women with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Feb; 184:109192. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109192>
- [10] Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, *et al.* International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631–40. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
- [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;42(8):1593–603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- [12] Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, *et al.* American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons with Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2021 Jun;27(6):505–537. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008>
- [13] ElSayed N, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S111–S127. <https://doi.org/10.2337/dc23-S007>
- [14] Bergenstal RM, Simonson GD, Heinemann L. More Green, Less Red: How Color Standardization May Facilitate Effective Use of CGM Data. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Jan;16(1):3–6. <https://doi.org/10.1177/19322968211053341>
- [15] Ramírez-Rincón A, Tovar-Cortés H, Builes-Montaña CE, Gómez Medina AM, Marín-Sánchez A, Henao-Carrillo DC, *et al.* Technology in Endocrinology: Stages, Concepts and Implementation. *Rev. Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2021 Nov. 15;8(1):1–120. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>
- [16] Botero JF, Vasquez LM, Blanco VM, Cuesta DP, Ramírez-Rincon A, Bedoya J,

- et al.* The effectiveness of a comprehensive diabetes program for glycemic control and adherence, and the selection of candidates for sensor-augmented insulin pump therapy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Mar 31; S2530-0164(21)00073-2. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.11.006>
- [17] Scheiner G. CGM Retrospective Data Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(S2): S2-14-S2-22. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0281>
- [18] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet Lond Engl*. 1998;352(9131):837-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- [19] The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-93. <https://doi.org/10.2337/dc15-1990>
- [20] Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown A, *et al.* Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):400-405. <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>
- [21] Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, *et al.* Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2370-2376. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>
- [22] Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, *et al.* Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):549-555. <https://doi.org/10.2337/dc20-1862>
- [23] Runge SA, Kennedy L, Brown AS, Dove AE, Levine BJ, Koontz *et al.* Does Time-in-Range Matter? Perspectives From People with Diabetes on the Success of Current Therapies and the Drivers of Improved Outcomes. *Clin Diabetes*. 2018 Apr;36(2):112-119. <https://doi.org/10.2337/cd17-0094>
- [24] Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. *Adv Ther*. 2019;36(3):579-96. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0870-x>
- [25] Xing D, Kollman C, Beck RW, Tamborlane WV, Laffel L, Buckingham BA, *et al.* Optimal Sampling Intervals to Assess Long-Term Glycemic Control Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(3):351-8. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0156>
- [26] Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, Connor CG, Bergenstal RM, Lee S, *et al.* Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(4):314-6. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0455>
- [27] Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):81-5. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>
- [28] Gómez AM, Henao Carrillo DC, Tapoada L, Rebolledo del Toro M. Relevance of continuous glucose monitoring in clinical practice: review of the evidence. *Rev.ACE [Internet]*. 2018 Aug. 17 ;5(3):33-42. <https://doi.org/10.53853/encr.5.3.432>
- [29] Borot S, Benhamou PY, Atlan C, Bismuth E, Bonnemaïson E, Catargi B, *et al.* Practical implementation, education, and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes*

- Metab. 2017;44(1):61–72. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.10.009>
- [30] Chan Juliana CN, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira Sandra RG, Hancu, N, *et al.* Multifaceted Determinants for Achieving Glycemic Control. The International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care*. 2009; 32(2): 227–233. <https://doi.org/10.2337/dc08-0435>
- [31] Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks D, Kowalski A, *et al.* Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018; 41 (11): 2275 – 80. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
- [32] Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, Moffet HH, Inzucchi SE, Krumholz H, *et al.* HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3535–42. <https://doi.org/10.2337/dc13-0610>
- [33] Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability and diabetes complications: Risk factor or biomarker? Can we disentangle the "Gordian Knot"? *Diabetes Metab*. 2021 May;47(3):101225. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101225>
- [34] Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, *et al.* Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):832–838. <https://doi.org/10.2337/dc16-1769>
- [35] International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
- [36] Ceriello A. Targeting one-hour postmeal glucose: is it time for a paradigm switch in diabetes management? *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(9):493–97. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0135>
- [37] Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J. Guideline for management of postmeal glucose. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(4): S17–33. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.01.012>
- [38] Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):221–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0)
- [39] Saisho Y. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? *Int J Mol Sci*. 2014 Oct; 15(10): 18381–18406. <https://doi.org/10.3390/ijms151018381>
- [40] Kröger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R. Clinical Recommendations for the Use of the Ambulatory Glucose Profile in Diabetes Care. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 May;14(3):586–594. <https://doi.org/10.1177/1932296819883032>

N Coronel Restrepo et al.

Interpretación del m... continuo

MEJOR CONTROL GLUCÉMICO

Desde el 1^{er} día:
Control de glucosa en la sangre.¹

En 4 semanas:
Ayuda a controlar la variabilidad glicémica.²

En 12 semanas:
Reduce significativamente la Hb1Ac.³

NUTRICIÓN ESPECIALIZADA DIABETES



224 Kcal por porción



10g proteína por porción

NUTRICIÓN ESPECIALIZADA
Glucerna

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

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

Mayor pérdida de peso⁴

Mejor control del peso perdido a largo plazo⁵



200 Kcal por porción



15g proteína por porción

Glucerna
FIT

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

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

MATERIAL DIRIGIDO EXCLUSIVAMENTE A PROFESIONALES DE LA SALUD EN COLOMBIA



Mensajes de valor SOLIQUA^(R)

Una terapia costo ahorradora para el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2

Impacto ahorrador en el Plan de Beneficios en Salud (PBS) con cargo a la UPC

UPC: Unidad de Pago por Capitación



Soliqua tiene un menor costo de tratamiento frente a las terapias de alto valor económico para tratar pacientes diabéticos tipo 2 fuera de metas donde la insulina basal no es suficiente, favoreciendo al paciente, al médico, al asegurador y al sistema de salud.

Basados en Precios Promedio Público SISMED Q2-2021

Terapia costo ahorradora

Soliqua tiene un costo de tratamiento anual favorable de **5%** vs otra combinación de relación fija (CRF) y un costo ahorrador anual vs. análogos GLP-1 + insulina basal en free combo entre el **17% a 79%**, optimizando el uso de recursos para el tratamiento de pacientes diabéticos



Basados en Precios Promedio Público SISMED Q2-2021

Costos asociados a la reducción de 1 punto de HbA1c de CRF*

CRF: Combinación de Relación Fija



Las CRF* ofrecen un ahorro desde el **31%** por cada punto de reducción de HbA1c en pacientes con DMT2 comparada con análogos GLP-1 + insulina basal en free combo

Basados en Precios Promedio Público SISMED Q2-2021

Costo asociado al alcance de la triple meta

Por cada **\$1** COP invertido con Soliqua para alcanzar la triple meta (disminución de HbA1c, disminución de hipoglucemias y disminución o neutralidad en peso); en una terapia con Basal/Bolo se invierten **\$1,37** COP para llegar al resultado terapéutico



Análisis de costos basados en Precios Promedio Público SISMED Q2-2021

TabákÁG, Anderson J, AschnerP, et al. Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis Diabetes Ther. 2020;11:305-318.

sanofi

SOLIQUA[®]
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



Profesional de la salud: Escanee el QR para ver el IP del producto de Colombia

MAT-CO-2201466 – V 1.0 – (05/2022)

Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa. Para mayor información comunicarse con el departamento médico de: En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 744 4237. Sitio web: <http://www.sanofi.com.co>. Para reportes de eventos adversos: Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com. Indicación Soliqua: SOLIQUA[®] está indicado para el tratamiento de adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico. Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2. Para Colombia Número de Registro Sanitario: INVIMA 2019M-0018726 & INVIMA 2019M-0018727