

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 10, número 2, 2023

En esta edición

Inteligencia artificial y aprendizaje automatizado, ¿oportunidad o amenaza?

Clinical and biochemical response to the management of macroprolactinomas in Latin American men, Cali, Colombia and Habana, Cuba

Métricas de control glucémico evaluadas por monitoreo de glucosa *flash* en adultos hospitalizados con COVID-19

Variabilidad glucémica por medio de automonitoreo glicémico escalonado en sujetos con diabetes tipo 2

Fisiopatología y mecanismos de acción del ejercicio en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2

Acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides en insuficiencia renal crónica y falla cardiaca

Hipercalciuria significativa con desenlace inesperado

Hiperaldosteronismo causado por quiste adrenal

Enfermedad de Graves y orbitopatía tiroidea en el embarazo

El papel de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes



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

CONOZCA LA

MASTER CLASS

MANEJO DE LA DIABETES TIPO 2: ¿1+1 ES MÁS QUE 2?

Guiada por el

DR. MIGUEL OMEARA



LECCIÓN 1

Diabetes tipo 2 después de la insulina ¿Cuál es el problema?

LECCIÓN 2

¿Cuál es mi objetivo?

LECCIÓN 3

¿Por qué es buena idea combinar una insulina basal con un arGLP-1?

INGRESE A LA MASTER CLASS EN

WWW.SUACADEMIAMEDICA.COM/MASTERCLASS

Información para prescribir del producto escaneando el código QR. 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: +601-314 9999. Correo electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com.

Esta información va dirigida exclusivamente a su destinatario. Su distribución u otros usos se encuentran estrictamente prohibidos. Material educativo dirigido exclusivamente a cuerpo médico. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. Calle 125 # 19-24, piso 6. Teléfono +57 314 9999. Derechos reservados 2023. CO23DI00029

arGLP-1: Agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón.

MASTER CLASS



IPP



Tabla de contenidos

Editorial

Inteligencia artificial y aprendizaje automatizado, ¿oportunidad o amenaza?

John Jaime Sprockel Díaz, Alex Ramírez Rincón,
Carlos Eduardo Jiménez-Canizales

146

Artículos originales

Clinical and biochemical response to the management of macroprolactinomas in Latin American men, Cali, Colombia and Havana, Cuba

Alín Abreu-Lomba, Wilfredo Antonio Rivera-Martínez, José Zambrano,
José A. Hernández-Yero, Pablo Andrés Triana, Jenny Patricia Muñoz-Lombo,
Vanessa Bedoya Joaqui, Orlando Castaño-Cifuentes, Nathalia Buitrago-Gómez

150

Métricas de control glucémico evaluadas por monitoreo de glucosa *flash* en adultos hospitalizados con COVID-19

Carlos Augusto Yepes, Javier Mauricio Mora Méndez,
Evelyn Angelica Moscoso Ospina, Javier Alberto Gómez González,
Pedro Arbey Quevedo Mayorga, María Claudia Rivera, David Alonso Espinosa

164

Variabilidad glucémica por medio de automonitoreo glicémico escalonado en sujetos con diabetes tipo 2

Clara Eugenia Pérez Gualdrón, Juan Sebastián Frías-Ordoñez,
Nicolas Bravo-Bernal, Andrés Felipe Pacheco Pacheco,
Nicole Johana Manrique Chaparro, Juan Diego Cabra Cadena

176

Artículos de revisión

Fisiopatología y mecanismos de acción del ejercicio en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2

Henry Humberto León-Ariza, María José Rojas Guardela,
Andrés Felipe Coy Barrera

188

Acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides en insuficiencia renal crónica y falla cardíaca

Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Laura Rocío Rodríguez Paéz,
Henry Tovar Cortés, Carlos Arturo Réverend Lizcano

202

Casos clínicos

Hiper calciuria significativa con desenlace inesperado

Alejandro Pinzón Tovar, Marly Oviedo Cali, Silvana Jiménez Salazar,
Harold Mendez, Kenny Buitrago-Toro

214

Hiper aldosteronismo causado por quiste adrenal

Valentina Estupiñán-Vargas, Andrés Felipe García-Ramos,
Juanita González-Arango, Claudia Monsalve Arango,
José Luis Torres-Grajales, Juan Pablo Dueñas Muñoz

226

Página del residente

Enfermedad de Graves y orbitopatía tiroidea en el embarazo

Oscar David Lucero Pantoja, Claudia Milena Gómez Giraldo

234

Historia de la Endocrinología

El papel de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes

Bernardo A. Houssay

247

Política editorial

254

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)
Alberto M. Pedroncelli, MD (Basilea, Suiza)

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. (Colombia, 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 ACE 2023 – 2025

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Presidente: Katherine Restrepo, MD. (Cali, Colombia)
Vicepresidente: José Luis Torres, MD. (Medellín, Colombia)
Secretario: Luis Felipe Fierro, MD. (Bogotá, Colombia)

Capítulo Bolívar Grande: Alejandro Castellanos, MD. (Montería, Colombia)

Capítulo Caribe: Sonia Gómez, MD. (Barranquilla, Colombia)

Capítulo Central: Ariana Sierra, MD. (Bogotá, Colombia)

Capítulo Eje Cafetero: Alejandro Marín, MD. (Pereira, Colombia)

Capítulo Noroccidente: Alejandro Román, MD. (Medellín, Colombia)

Capítulo Nororiental: Lina Pradilla, MD. (Bucaramanga, Colombia)

Capítulo Suroccidente: Hernando Vargas, MD. (Popayán, Colombia)

Fiscal médico: César A. Gutiérrez, MD. (Bogotá, 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

Inteligencia artificial y aprendizaje automatizado, ¿oportunidad o amenaza?

John Jaime Sprockel Díaz ^{1, 2, 3}, Alex Ramírez Rincón ^{4, 5, 6, 7},
Carlos Eduardo Jiménez-Canizales  ^{8, 9}

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS, Bogotá, Colombia

²Departamento de Medicina Interna, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

³Unidad de Cuidados Intensivos, Subred de Servicios Integrados del Sur-Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia

⁴Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Medellín, Colombia

⁵Clínica AUNA, Las Américas, Medellín, Colombia

⁶Dirección Científica de la IPS Especializada en Diabetes de Sura, Medellín, Colombia

⁷Comité de Tecnología Innovación y Desarrollo en Endocrinología, Asociación Colombiana de Endocrinología, Bogotá, Colombia

⁸Programa de Medicina, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad del Tolima, Ibagué, Tolima

⁹Semillero de Neuroendocrinología, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación
Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Sprockel Díaz JJ, Ramírez Rincón A, Jiménez-Canizales CE. Inteligencia artificial y aprendizaje automatizado, ¿oportunidad o amenaza? Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e797.
<https://doi.org/10.53853/encr.10.2.797>

Recibido: 10/Junio/2023

Aceptado: 21/Junio/2023

Publicado: 23/Junio/2023

La reciente disrupción de las capacidades generativas en el área de la inteligencia artificial (IA) se dio luego de éxitos sin precedentes alcanzados por modelos basados en transformación y difusión, ello condujo al crecimiento sustancial dependiente del entrenamiento de “grandes modelos”, además de la enorme disponibilidad de datos actualmente. El “aprendizaje autosupervisado” en el que se basa la IA busca predecir la probabilidad de la siguiente palabra en una oración, aunque

la sorpresa fue que emergió la capacidad de contestar preguntas, hacer resúmenes, traducir texto y conocer el sentimiento de una frase, todas ellas tareas asociadas con la inteligencia humana (1).

El lanzamiento para uso público en noviembre del 2022 de ChatGPT, IA basada inicialmente en el modelo Generative Pre-trained Transformer 3 (GPT-3) de la empresa OpenAI, suscitó un cisma a todo nivel, tanto en el ámbito científico como por fuera de este (2) y ha inducido una carrera

 **Correspondencia:** Carlos Eduardo Jiménez-Canizales, Carrera 6a # 60-19, Centro Médico Surgimédica, Consultorio 609, Ibagué, Colombia. Correo-e: cejimenez3@fucsalud.edu.co

sin precedentes por alcanzar la supremacía entre gigantes tecnológicos (Microsoft, Google, Meta), grandes proveedores de cómputo (Nvidia), empresas de diverso tipo (Bloomberg), gobiernos (Reino Unido), la academia (Universidad de Stanford) y, lo más importante, personas del común, como ocurre en plataformas abiertas como Hugging Face.

Así, ChatGPT también generó expectativas en el campo de la medicina, ya que para enero del 2023 fue incluido como coautor de cuatro trabajos de investigación, motivando así un intenso debate, además de la retractación de dos documentos, dado que no cumplían con los requisitos establecidos por las guías para autores y políticas de ética editorial (3-7). De esta forma, el uso de *chatbots* de IA en la escritura científica plantea preocupaciones éticas y debería ser regulado, aunque ChatGPT puede ayudar en la redacción, no debe reemplazar el juicio humano y los resultados deben ser revisados por expertos (8). Además, cualquier contribución de la IA debe ser mencionada en el artículo (9). Una búsqueda no estructurada en la base de datos de PubMed arrojó 557 artículos publicados, reflejando el interés editorial en esta herramienta de IA generativa.

La Endocrinología y en especial la *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* y su equipo editorial han manifestado un interés en cómo pueden estas herramientas ser una oportunidad o una amenaza para la carrera de autores prolíficos que se enfocan en el número de artículos publicados y de aquellos que se enfocan más en la calidad y las citas de los artículos.

En ese sentido, el avance en la medicina de precisión y el uso en investigación biomédica de la *Big Data* está generando un impacto significativo en las multiómicas, en áreas como la Oncología o enfermedades infecciosas en las cuales países como Colombia están aportando datos de relevancia para la creación de tecnologías como producto de estos datos (10). Si bien existe un sin número de potenciales usos, el suceso se acompaña de una serie de retos no solo en aplicabilidad y certeza del dato, sino en el componente ético y de implementación, dado el riesgo de una "práctica médica" no supervisada

por humanos en ausencia de un acompañamiento profesional. La incorporación de la IA generativa permitirá a los pacientes acceder y comprender mejor su propia información sanitaria, evadiendo los sistemas sanitarios y consultando directamente los modelos lingüísticos para obtener asesoramiento médico, de manera similar a como se hacen actualmente las búsquedas clásicas en internet (11). Aunque el uso de *chatbots* médicos puede llenar un vacío, tanto en el acceso como en la calidad de los servicios sanitarios, esta información debe servir como complemento de la atención médica y no como un sustituto a la consulta o al diagnóstico de un profesional sanitario cualificado (12).

En cuanto a la conexión directa entre la IA y una patología específica en Endocrinología, podemos denotar lo sucedido en el marco de referencia de tecnologías en diabetes, en este campo los sistemas de infusión de insulina son asociados a sistemas de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real y, de esta manera, obtienen el insumo para los algoritmos de aprendizaje automático (AA) e IA, ya que su dinámica y su precisión en los diferentes parámetros implicados en el control han permitido, de manera paulatina, un grado mayor de independencia y flexibilidad terapéutica hasta niveles nunca antes vistos.

Otras áreas de interés en la Endocrinología, como la Oncología Endocrina, han manifestado un interés creciente en el uso de estas herramientas, como lo ha demostrado su uso para determinar la sospecha en nódulos tiroideos o incidentalomas adrenales, que sumado a los parámetros que ya conocemos, permite aumentar y automatizar el cálculo del grado de sospecha, superando probablemente el sesgo propio de técnicas operador dependiente como la ecografía; por otro lado, los cambios morfológicos en patologías endocrinas hipersecretoras como la acromegalia han mostrado que el diagnóstico puede retrasarse hasta 10 años si se enfoca solo en los cambios acrales, en ese sentido, el uso de patrones de reconocimiento facial alimentado por múltiples imágenes de pacientes sanos y con cambios acrales mínimos, podrán servir para detectar, de manera más acertada, cambios sutiles en el rostro y, de esta manera, hacer tamizaje y diagnósticos de condiciones clínicas que tardan más de cinco

años en ser diagnosticadas en la actualidad en los mejores centros de referencia, en ese sentido, las posibilidades y las oportunidades de publicación en Endocrinología son amplias y retadoras, no solo en patologías de baja prevalencia, sino probablemente en las áreas de mayor disponibilidad de datos como en las enfermedades crónicas no transmisibles (13).

Durante la redacción de esta editorial y ante la pregunta que se han realizado muchos editores de prestigiosas revistas sobre el rol en la autoría de la IA, preguntamos a editores médicos cercanos sobre su opinión en referencia a incluir en los autores a los gestores de texto o imágenes de inteligencia artificial y la respuesta unánime fue "no". Acto seguido, aquellos consultados indicaron que se deben incluir en las divulgaciones y los agradecimientos, sumado a ello, las revistas científicas deben optar por poner en la sección de políticas editoriales las indicaciones a los autores que pretendan usar este tipo de herramientas (5, 14).

Como reflexión final, agradecemos a ChatGPT por el apoyo en el proceso de escritura —que no podemos considerar como autor o coautor, dado que a la fecha no tiene responsabilidades ni tareas atribuidas exclusivamente a humanos, como lo es la aprobación o el envío de la versión final del manuscrito— y los invitamos a publicar artículos en estas áreas y próximamente dejaremos a nuestros lectores y autores la política editorial de uso de IA y AA en nuestra revista (15).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la realización de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés relacionados con la realización de este artículo.

Referencias

[1] Wei J, Tay Y, Bommasani R, Raffel C, Zoph B, Borgeaud S, *et al.* Emergent abilities of large language models.

arXiv. 2022;220607682. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2206.07682>

[2] Brown T, Mann B, Ryder N, Subbiah M, Kaplan JD, Dhariwal P, *et al.* Language models are few-shot learners. En: Larochelle H, Ranzato M, Hadsell R, Balcan MF, Lin H, editores. *Advances in neural information processing systems*. California, Estados Unidos: NIPS; 2020. p. 1877–901.

[3] Kung TH, Cheatham M, Medenilla A, Sillos C, De Leon L, Elepaño C, *et al.* Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLOS Digital Health*. 2023;2(2):e0000198. <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000198>

[4] O'Connor S. Corrigendum to "Open artificial intelligence platforms in nursing education: Tools for academic progress or abuse?" [*Nurse Educ Pract*. 66 (2023) 103537]. *Nurse Educ Pract*. 2023;67:103572. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2023.103572>

[5] Stokel-Walker C. ChatGPT listed as author on research papers: many scientists disapprove. *Nature*. 2023;613(7945):620–1. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00107-z>

[6] Generative Pretrained Transformer, Thunström AO, Steingrímsson S. Can GPT-3 write an academic paper on itself, with minimal human input? *HAL*. 2022:03701250.

[7] Zhavoronkov A. Rapamycin in the context of Pascal's Wager: generative pre-trained transformer perspective. *Oncoscience*. 2022;9:82–4. <https://doi.org/10.18632/oncoscience.571>

[8] Salvagno M, Taccone FS, Gerli AG. Can artificial intelligence help for scientific writing? *Critical Care*. 2023;27(1):1–5. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04380-2>











[9] Kim SG. Using ChatGPT for language editing in scientific articles. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2023;45(1):13. <https://doi.org/10.1186/s40902-023-00381-x>

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

- [10] Baghela A, Pena OM, Lee AH, Baquir B, Falsafi R, An A, *et al.* Predicting sepsis severity at first clinical presentation: The role of endotypes and mechanistic signatures. *EBioMedicine*. 2022;75:103776. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103776>
- [11] Li R, Kumar A, Chen JH. How Chatbots and Large Language Model Artificial Intelligence Systems Will Reshape Modern Medicine: Fountain of Creativity or Pandora's Box? *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):596–7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1835>
- [12] Parmar P, Ryu J, Pandya S, Sedoc J, Agarwal S. Health-focused conversational agents in person-centered care: a review of apps. *NPJ Digital Med*. 2022;5(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00560-6>
- [13] Meng T, Guo X, Lian W, Deng K, Gao L, Wang Z, *et al.* Identifying facial features and predicting patients of acromegaly using three-dimensional imaging techniques and machine learning. *Front Endocrinol*. 2020;11:492. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00492>
- [14] Thorp HH. ChatGPT is fun, but not an author. *Science*. 2023;379(6630):313. <https://doi.org/10.1126/science.adg7879>
- [15] IJMS [Internet]. Policy on AI and AI-Assisted Technology for Writing. Estados Unidos: IJMS. https://ijms.info/IJMS/Policies/AI_Policy

Original Article

Clinical and biochemical response to the management of macroprolactinomas in Latin American men, Cali, Colombia and Havana, Cuba

Alín Abreu-Lomba ^{1,2}, Wilfredo Antonio Rivera-Martínez ², José Zambrano ²,
José A. Hernández-Yero ³, Pablo Andrés Triana ², Jenny Patricia Muñoz-Lombo ²,
Vanessa Bedoya Joaquín ², Orlando Castaño-Cifuentes ², Nathalia Buitrago-Gómez ² ⁴

¹Department of Endocrinology, Clínica Imbanaco, Grupo Quirónsalud, Cali, Colombia

²Department of Internal Medicine, Grupo interinstitucional de Medicina Interna (GIMI-1),
Universidad Libre, Cali, Colombia

³Department of Endocrinology, National Institute of Endocrinology, Havana, Cuba

⁴Department of Endocrinology, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

How to cite this article: Abreu-Lomba A, Rivera-Martínez WA, Zambrano J, Hernández-Yero JA, Triana PA, Muñoz-Lombo JP, *et al.* Clinical and biochemical response to the management of macroprolactinomas in Latin American men, Cali, Colombia and Havana, Cuba. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(2):e735. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.735>

Recibido: 27/March/2022

Aceptado: 19/September/2022

Publicado: 17/April/2023

Abstract

Introduction: Prolactinomas are the most common producing pituitary tumors in clinical practice. Although they are more common in women, in men their behavior is different, more aggressive, and with an uncertain response to pharmacological treatment.


Objective: To describe the clinical and biochemical characteristics and the response to pharmacological and surgical treatment of a group of men with invasive macroprolactinomas.

Materials and methods: A retrospective cohort study was carried out with the clinical data of men diagnosed with invasive macroprolactinomas from the Pituitary Diseases Clinic of the National Institute of Endocrinology, Havana, Cuba and from the Imbanaco Clinic, Cali, Colombia (2022–2017), with an age range between 10–80 years. An analysis of the demographic and clinical characteristics, signs, symptoms, hormonal biochemical profile, magnetic resonance imaging of the anatomy of the hypothalamic-pituitary region, medical and surgical treatment was performed. Proportions and measures of central tendency were estimated through univariate analysis. The two types of treatment were compared using Student's t-test or Kruskal-Wallis test.

Results: 30 men were analyzed, mean age was 44 ± 13.8 years; 5.2 ± 4.1 years of disease evolution; 96% presented headache, 80% hypopituitarism. The mean baseline serum prolactin was $487 \mu\text{g/L}$. Treatment with surgery plus dopamine agonists was performed in 53%, with a decrease of 86% and 96% in serum prolactin at 6 and 12 months, respectively;

Highlights

- Prolactinomas in men are larger and more aggressive compared to women. The most common symptoms are headache, hypopituitarism, and visual disturbances.
- The most affected axis in men is the gonadal axis, followed by the somatotrope, corticotrope, and thyrotrope.
- Surgical treatment accompanied by medical management with dopamine agonists achieved the most significant decrease in tumor size at 12 months.
- Management with dopamine agonists, especially cabergoline, showed consistent results and an adequate response that allows it to be considered as the first-line management in this group of patients.

 **Correspondencia:** Nathalia Buitrago-Gómez, Clínica Imbanaco, carrera 39 #5ª-129 torre A, Cali, Colombia.
E-mail: natybugo@gmail.com

patients receiving dopamine agonists had a 71% and 95% decrease in serum prolactin at 6 and 12 months, respectively. Initially, patients with surgical treatment obtained a greater reduction in tumor size, but there were no differences at one year of follow-up.

Conclusion: Combined treatment with surgery plus dopaminergic agonists did not have a greater reduction in prolactin levels during the first year of treatment, regardless of tumor size. In male patients with invasive macroprolactinomas, pharmacological treatment with dopamine agonists is the first-line treatment of choice.

Keywords: Prolactinoma, men, surgical procedures, dopamine agonists, hyperprolactinemia, prolactine.

Respuesta clínica y bioquímica al manejo de macroprolactinomas en hombres latinoamericanos, Cali, Colombia y la Habana, Cuba

Resumen

Introducción: los prolactinomas son los tumores hipofisarios productores más comunes en la práctica clínica. Aunque son más comunes en mujeres, en hombres su comportamiento es distinto, más agresivo y con una respuesta al tratamiento farmacológico incierta.

Objetivo: describir las características clínicas y bioquímicas, y la respuesta al tratamiento farmacológico y quirúrgico de un grupo de hombres con macroprolactinomas invasivos.

Materiales y métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con los datos clínicos de hombres con diagnóstico de macroprolactinomas invasivos de la Clínica de Enfermedades Hipofisarias del Instituto Nacional de Endocrinología en Habana, Cuba y de la Clínica Imbanaco en Cali, Colombia (2022-2017), con un rango de edad entre 10-80 años. Se realizó un análisis de las características demográficas, clínicas, signos, síntomas, perfil bioquímico hormonal, imágenes por resonancia magnética de la anatomía de la región hipotálamo-hipofisaria y tratamiento médico y quirúrgico. Se estimaron proporciones y medidas de tendencia central por medio de análisis univariado. Se comparó los dos tipos de tratamiento con las pruebas T de student o Kruskal Wallis.

Resultados: se analizaron 30 hombres, la edad media fue $44 \pm 13,8$ años; $5,2 \pm 4,1$ años de evolución de la enfermedad; 96 % presentaron cefalea, 80 % hipopituitarismo. La prolactina sérica inicial media fue $487 \mu\text{g/L}$. Se realizó tratamiento con cirugía más agonistas de dopamina en el 53 %, con una disminución del 86 % y 96 % en la prolactina sérica a los 6 y 12 meses, respectivamente; mientras que los pacientes que recibieron agonistas de la dopamina tuvieron una disminución del 71 % y 95 % en la prolactina sérica a los 6 y 12 meses, respectivamente. Inicialmente los pacientes con tratamiento quirúrgico obtuvieron una mayor reducción del tamaño tumoral, pero no hubo diferencias al año de seguimiento.

Conclusión: el tratamiento combinado con cirugía más agonistas de dopaminérgicos no tuvo una mayor reducción los niveles de prolactina durante el primer año de tratamiento, independiente del tamaño tumoral. En pacientes hombres con macroprolactinomas invasivos el tratamiento farmacológico con agonistas de la dopamina es el tratamiento de elección de primera línea.

Palabras clave: prolactinoma, hombres, procedimiento quirúrgico, agonistas de dopamina, hiperprolactinemia, prolactina.

Destacados

- Los prolactinomas en hombres son más grandes y agresivos comparado con las mujeres. Los síntomas más comunes son cefalea, hipopituitarismo y alteraciones visuales.
- El eje más afectado en hombres es el gonadal, seguido por el somatotropo, corticotropo y tirotripo.
- El tratamiento quirúrgico acompañado de manejo médico con agonistas dopaminérgicos logró el mayor descenso de tamaño del tumor a los 12 meses.
- El manejo con agonistas dopaminérgicos, especialmente cabergolina, mostró resultados consistentes y con una respuesta adecuada que permiten que se considere, en este grupo de pacientes, como el manejo de primera línea.

Introduction

Prolactinomas are the most common secreting pituitary tumors, accounting for about 50% of all pituitary adenomas, they have an estimated prevalence of 50 per 100.000 individuals and incidence of 3 to 5 new cases/100.000 individuals/year; and a higher incidence in women of childbearing age (1, 2).

In men, approximately 80% of prolactinomas are larger than 10 mm (1, 2). The larger size and aggressiveness of the tumor in men compared to women impact the clinical presentation. Estrogens have been suggested to be a primary stimulus for prolactin secretion and pituitary adenoma formation (3), even though men have lower levels of estrogen, they have a higher expression of its receptors in tumors (4). However, it has been reported that the most aggressive prolactinomas in men are negative for estrogen receptors, so it could be considered that given the alteration of the regulatory mechanisms, estrogen receptors are not essential for the production of prolactin and other paracrine factors could be important, such as the local conversion of testosterone to estrogen in the pituitary gland mediated by the aromatase enzyme (4, 5). For men, half of the symptoms depend on the tumor mass, including headache and visual disturbances, while the other half are symptoms of hypogonadism, such as loss of libido, erectile dysfunction, gynecomastia, infertility, or osteopenia (1, 6).

Dopamine agonists are well-tolerated drugs in the management of prolactinomas they are effective in lowering prolactin levels, reducing tumor size and controlling clinical symptoms, therefore they are the first treatment option. Of these, cabergoline is the drug of choice because at a dose of 1 mg per week it achieves normalization of serum prolactin levels in 90% of cases of microadenomas and 80% in macroadenomas, in which a reduction in tumor size of 80% is obtained (7, 8). In micro and macroprolactinomas, dopamine agonists are the standard of care (7), including those considered invasive, which also respond with a rapid decrease in tumor volume and prolactin levels (9). In some cases, there may be resistance to dopamine agonists, in the case of bromocriptine it is defined as the failure to

normalize prolactin levels despite administering 15 mg/day of bromocriptine for three months, while resistance to cabergoline is the failure in normalizing prolactin levels and/or reducing tumor size by less than 50% despite administering it at 2.0 mg/week (10). A small proportion of patients are resistant to management with dopamine agonists, despite increasing the dose, especially those with a prolactinoma that invades the cavernous sinus (7, 11). Finally, in prolactinomas with mass effect surgery or radiosurgery may be indicated, however, there is a greater probability of hypopituitarism and recurrence (12). Other indications for surgical treatment include intolerance to the side effects of medications, the desire to become pregnant, or those related to the patient's preference (13).

Yoo *et al.* (13) described that men undergoing resection surgery were less likely to normalize serum prolactin levels, since the tumor is more aggressive and is able to spread to the suprasellar region or the cavernous sinus. In the review by Penn *et al.* (14) they showed that even though surgical treatment of prolactinoma is a safe procedure, with efficacy in hormonal and symptom control, it is less likely that it will not remit with surgery alone in men.

For Colombia and the rest of Latin America, the evidence in the literature on the results of treatment with dopaminergic agonists and the indications for surgical management is less solid, however, in some cases the difference in the schemes used with the use of bromocriptine or cabergoline and a different cumulative dose of the drug, have made the results contrast with those of other series of patients with prolactinomas (10, 15). Therefore, with this work we intend to show our experience on the effectiveness of the treatment of macroprolactinoma in 30 patients from Habana, Cuba (Hypophysis Clinic – Diseases of the National Institute of Endocrinology) and in Cali, Colombia (Imbanaco Clinic).

Patients and methods

In this retrospective cohort study, data were taken from the medical records of male patients diagnosed with invasive macroprolactinoma between 2002 and 2017. Twenty-one patients

were obtained from the National Institute of Endocrinology, in Habana, Cuba, and nine from the Imbanaco Clinic in Cali, Colombia.

The demographic and clinical characteristics of every patient were extracted. Magnetic resonance imaging (MRI) or computerized axial tomography (CAT) were performed to evaluate anatomical images of the hypothalamic-pituitary region. Two researchers separately performed the measurements of the diameters of macroadenomas, to compare before and after the therapy used in each patient.

The degree of alteration in pituitary function prior to and 6–12 months after the therapeutic intervention used in the patients was determined. The endocrinology departments of the Imbanaco Clinic in Cali, Colombia and the National Institute of Endocrinology in Habana, Cuba authorized this research.

Data management and statistical analysis

The characteristics of the patients are reported, presented with means and standard

deviation, and those that are not normal will be presented with median and interquartile ranges. A univariate analysis was performed to determine the behavior of the numerical variables, the normality of the variables will be determined through a Shapiro Wilk test, those with a $p > 0.05$ are considered to have a normal distribution. If the distribution was normal, they were evaluated with the Student's t-test; otherwise Kruskal Wallis was used. Response to treatment was evaluated and compared using the Kolmogorov-Smirnov test. A threshold of significance was adopted for all tests $p < 0.05$. Data storage was performed in Excel 2013 and analysis with the statistical package Stata 16[®].

Results

A total of 30 male patients with invasive macroprolactinoma diagnoses were evaluated. The mean age was $44.2 \text{ SD} \pm 13.8$ years, and the disease duration was $5.2 \text{ SD} \pm 4.1$ years (Table 1). Among the symptoms analyzed, patients presented: headaches (96%), hypopituitarism (80%), visual disturbances (76%), asthenia

Table 1. Description of demographic characteristics of patients with macroprolactinoma diagnosis (2004–2014)

Characteristic	Total (n=30) Mean \pm SD*	Min* – Max*
Age	44.2 \pm 13.8	(10 – 72)
Weight (Kg)*	82.7 \pm 14.7	(56 – 117)
Height (cmts)*	171.2 \pm 7.2	(157 – 195)
BMI (Kg/m ²)*	28.1 \pm 3.7	(22 – 38.5)
Evolution time (years)	5.2 \pm 4.1	(1 – 14)
Systolic blood pressure (mm/Hg)*	119.2 \pm 16	(90 – 148)
Diastolic blood pressure (mm/Hg)*	76.5 \pm 9.2	(60 – 90)

Note: Kg: kilograms; cmts: centimeters; m: meters; mmHg: millimetres of mercury; SD: standard deviation; Min: minim; Max: maxim

Source: The authors.

(73%), gynecomastia, infertility and unilateral amaurosis (30%), erectile dysfunction and a decreased libido (26%), and galactorrhea (20%). (Table 2).

On its first visit, the more affected axis was the gonadal one (testosterone), followed by the somatotrophic, corticotropic, and thyrotropic (70, 25, 15, and 10% respectively) (Table 3). In the laboratory results the median

serum prolactin level at admission was 487 µg/L, and FSH/LH was 1.89/2.51 mUI/ml, respectively. The mean serum cortisol level was 9.5 SD±6.7 µg/dl, TSH was 2.1 SD±1.6 mU/L, and testosterone was 3.6 SD±3.1 nmol/L. The mean macroprolactinoma diameters size before treatment were 26.1 SD±10.3 (anteroposterior), 37.7 SD±11.5 (vertical), and 22.0 SD±6.3 (lateral) (Table 4).

Table 2. Clinical and paraclinical characteristics of men with macroprolactinoma diagnosis (2004–2014)

Patient's presentation	n=30	(%)
Headache	29	(96%)
Hypopituitarism	24	(80%)
Partial	15	(50%)
Complete	9	(30%)
Visual disturbances	23	(76%)
Asthenia	22	(73%)
Gynecomastia	9	(30%)
Infertility	9	(30%)
Amaurosis	9	(30%)
Unilateral	9	(30%)
Bilateral	0	(0%)
Erectile dysfunction	8	(26%)
Decreased libido	8	(26%)
Diabetes insipidus	6	(20%)
Transitory	3	(10%)
Permanent	3	(10%)
Galactorrhea	6	(20%)
Arachnoidocele	6	(20%)
CSF Rhinorrhea	1	(3%)

Source: The authors.

Table 3. Affected pituitary axis of men with macroprolactinoma diagnosis (2004–2014)

Affected pituitary axis at first visit (%)	# patients (%)
Gonadal	21 (70%)
Somatotroph	8 (25%)
Corticotroph	5 (15%)
Thyrotroph	3 (10%)

Note: The definition of the commitment of each axis was adjusted by age

Source: The authors.

Table 4. Laboratory results and imaging characteristics before treatment of men with macroprolactinoma diagnosis (2004–2014)

Laboratory and imaging tests	Total (n=30) Mean \pm SD*	Min* – Max*
Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	9.5 \pm 6.7	(1.5 – 35)
TSH (mU/L)	2.1 \pm 1.6	(0.1 – 7.6)
T4 (nmol/L)	77 \pm 32.8	(13.6 – 140)
T3 (nmol/L)	1.6 \pm 0.6	(0.8 – 2.6)
Testosterone (nmol/L)	3.6 \pm 3.1	(0.2 – 15.8)
	Median	Min – Max
Prolactin ($\mu\text{g/L}$)	487	(146 – 5009)
FSH (mUI/ml)	1.89	(0.2 – 21)
LH (mUI/ml)	2.51	(0.45 – 12)
Macroprolactinoma diameter size before treatment (mm)	Mean \pm SD	Min – Max
Anteroposterior	26.7 \pm 10.3	(12 – 61)
Vertical	34.7 \pm 11.5	(8 – 62)
Lateral	22.0 \pm 6.3	(13 – 40)

Note: SD: standard deviation; Min: minim; Max: maxim; * at first visit

Source: The authors.

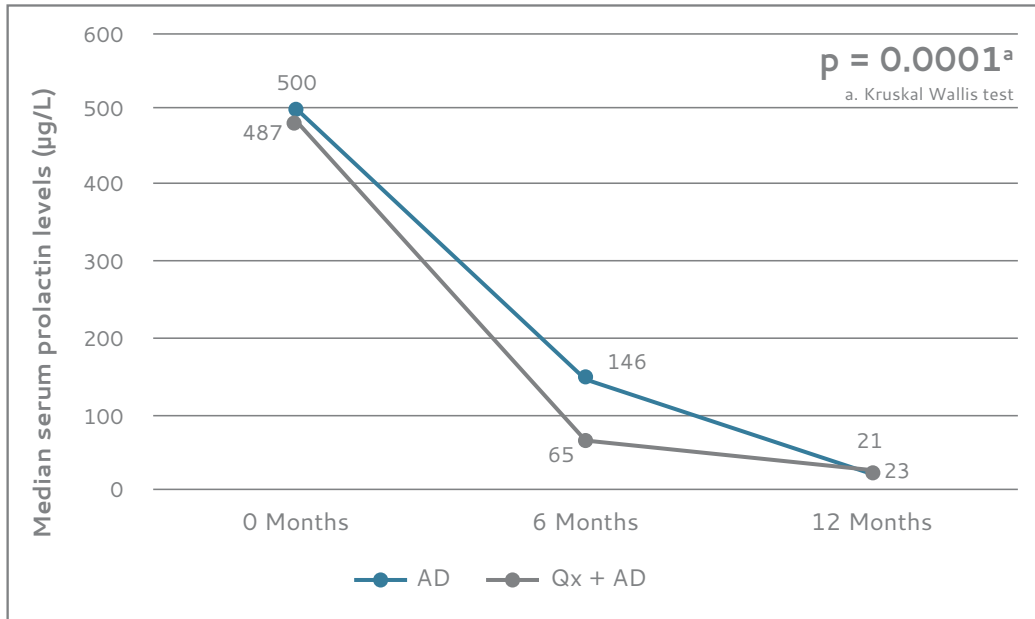


Figure 1. Median serum prolactin levels ($\mu\text{g/L}$) according to the therapeutic intervention of men with macroprolactinoma diagnosis

Note: A statistically significant difference is observed at 6 months of treatment.

Source: The authors.

Regarding therapeutic intervention 53.3% required surgery plus dopamine agonists. Most of the patients (10/16 – 62%) had transcranial surgery and received cabergoline, followed by (3/16 – 19%) who had trans-sphenoidal surgery plus treatment with bromocriptine. Serum prolactin at six months decreased by 86% in the group that required surgery plus dopamine agonists and by 96% at twelve months. In the dopamine agonist group, (11/14 – 79%) of patients received cabergoline and (3/14 – 21%) of patients received bromocriptine; serum prolactin decreased significantly by 71% at six months and 95% at twelve months ($p = 0.0001$) (Figure 1). However, in patients who received surgery

plus dopamine agonists, we observed a greater reduction in prolactin levels at six months (Table 5 and 1).

In both treatments, the linear trend of the mean decrease of the anteroposterior, vertical and lateral diameters was observed at twelve months. When categorized, according to therapeutic intervention, the surgical plus dopamine agonists group got the most significant tumor size reduction at 12 months: <11.4mm vs. <8.3mm (anteroposterior diameter), <23mm vs <17.9mm (vertical diameter) and <8.7mm vs <3.2mm (lateral diameter), showing statistically significant differences ($p = <0.000$) (Table 6).

Table 5. Therapeutic intervention in male patients with invasive macroprolactinoma (2004–2014)

Therapy	n=30	(%)
Surgery + DA*	16	
Trans-sphenoidal surgery + BRC*	3	(19%)
Trans-sphenoidal surgery + CAB*	2	(13%)
Transcranial surgery + BRC*	1	(6%)
Transcranial surgery + CAB*	10	(62%)
DA*	14	
BRC*	3	(21%)
CAB*	11	(79%)

Note: DA: Dopamine agonists; BRC: Bromocriptine; CAB: Cabergoline

Source: The authors.

Table 6. Mean tumor diameter according to the therapeutic intervention of men with macroprolactinoma diagnosis (2004–2014)

Diameter (mm)	Surgery + DA*			DA*		
	Baseline	12 m	p value	Baseline	12 m	p value
Antero-posterior	26.7	15.3	<0.000 a	26	17.7	0.0003 a
Vertical	35	12	<0.000 a	34.6	16.7	0.0001 a
Lateral	23.7	15	<0.000 a	19.9	16.7	0.22 a

Note: *DA: Dopamine Agonist. a. T de Student test

Source: The authors.

Discussion

Prolactinomas have a prevalence of 50 per 100.000 and an incidence of 3 to 5 new cases/100.000/year, mean age of 44 +/- 13.8 years at diagnosis, and greater frequency in women (16).

In our study with 30 patients we found that the most frequent symptom in men was headache, in 29 patients (96%), which is consistent with the evidence in the literature, in which the presenting symptoms in males were due to symptoms of sellar mass effect in 93.18% (n=41; headache in 33, visual field defect in 17) (17). Prolactinoma occurs more frequently in women, but men may present some symptoms secondary to prolactinoma as a result of the effect of excess prolactin or the occupation of space by the tumor mass. Male patients may present decreased libido, erectile dysfunction, infertility and gynecomastia in rare cases. These symptoms occurred in our series in 26%, 26% and 30%, respectively (5, 18). In the pediatric population, delayed puberty, gynecomastia, and galactorrhea are part of the clinical manifestations, however, they more frequently present with neuro-ophthalmological signs (visual disturbances, headaches, etc.) due to mass effect, as in adults, given the higher incidence of macroadenomas (4). A 10-year-old boy was included in our cohort, because his diagnosis was late due to the fact that he only presented a headache, without alteration in pubertal development, similar to the clinical course in adults.

In this group, we noticed that a wide range in the prolactin levels and a decrease of the other hormones studied expressed complete or partial hypopituitarism in most patients (30 and 50%, respectively), in accordance to Iglesias P *et al.*, who described that macroprolactinomas were related with hypopituitarism in 78% to the diagnosis (16).

Testosterone levels were low in male patients with macroprolactinoma and hyperprolactinemia, with an inverse relation to prolactin levels (19). Although hyperprolactinemia may be a fundamental cause of hypogonadism due to suppression of pulsatile GnRH (20), we cannot rule out any gonadotropic hypofunction from

the mass or compressive effect of these invasive adenomas.

Similarly, the most commonly associated pituitary axis affected was the gonadal, which is consistent with the registry of 35 men with macroprolactinoma from 1980 to 2001 who received medical treatment, where the gonadal axis was the most affected. (21).

Therefore, the fact that the symptoms are more subtle in men generates a delay in the diagnosis of macroprolactinomas (1). However, the literature suggests that prolactinoma is larger and generates more compressive symptoms, invasiveness and resistance to medical treatment in men (22). In our case, the degree of invasiveness of macroadenoma was broad, with a higher frequency in suprasellar growth and sphenoidal sinus, and less frequently in the lateral invasion to cavernous sinuses.

In our case series, the most frequent approach was transcranial surgery, associated with dopaminergic agonists (more frequently cabergoline). In patients who decided to use medical treatment, the drug of choice of dopaminergic agonists was cabergoline, which contrasts with a previous study of prolactinomas in men, where the most frequent approach was the transsphenoidal surgery with cabergoline (16). The first-line dopaminergic agonist in these patients is cabergoline. It is more effective than other dopamine agonists because of its long-lasting effect, greater inhibitory potency on tumor size and prolactin levels, and fewer collateral effects (9, 20). Cabergoline has a longer half-life that reaches almost 65 hours with a higher affinity for D2 receptors sites. Thus, the duration of action is maintained up to seven days after oral administration, compared to bromocriptine, which has a duration of action of one day (21).

Lower response to dopamine agonists has been reported in those patients with macrotumor invasion in cavernous sinuses (23, 24), which coincides with our results. When evaluating the decrease in the diameters at twelve months, the average lateral diameter of the macroadenoma was the one with the lowest decrease, and not significant statistically ($p = 0.22$) when compared to the anteroposterior and vertical diameters (and

significant statistically). Additionally, prolactin levels decreased significantly after one year of treatment with dopamine agonists, maintaining a gradual and sustained reduction.

There are no randomized controlled trials that have compared medical treatment with surgical resection of prolactinoma, and publications with an evolutionary evaluation of invasive macroprolactinoma in male patients are not so frequent (8, 23, 24). Therefore, we consider that the descriptive results of this study can provide essential elements contributing to a better medical intervention for these patients.

In what has been reported, pharmacological treatment and those patients who received a twelve-month surgical intervention, significantly reduced the level of serum prolactin. There was a statistically significant tumor size reduction in anteroposterior, vertical, and lateral diameters; however, there was a more significant reduction in those that received surgery. Nevertheless, we must consider that for prolactinomas (microadenomas, macroadenomas and those considered invasive), dopaminergic agonists are the therapy of choice (9, 25), and in patients with resistance to pharmacological treatment, even with the increase in the dose of dopaminergic agonists, neurosurgery is an important treatment alternative (7).

Initial tumor volume was directly related to prolactin levels, the higher the volume, the higher the hormone levels. Additionally, the lowest hormone levels matched the lower mean tumor volume after treatment. The treatment of choice in male patients with invasive macroprolactinoma is dopaminergic agonists, which was observed in a previous study where treatment with dopaminergic agonists alone reduced tumor volume by 78.7% and at the end of follow-up, normality was not reached in serum prolactin level in 83.3% (16).

In some studies, at diagnosis serum prolactin and tumor diameter were higher, and the rate of recurrence of prolactinoma was higher in men at follow-up at 24 and 96 months after stopping cabergoline (63% vs. 32%, respectively; $p < 0.001$) (26). In addition to selection bias, our study has

another limitation, to estimate recurrence rates in patients an extension in follow-up time is required.

Although the sample size was small, it was possible to demonstrate a statistically significant improvement in the parameters of decreased serum prolactin level and tumor size reduction, regardless of the intervention. A greater improvement was obtained in the first 6 months in patients with surgical treatment ($p = 0.0001$), however there was no significant difference at one year of follow-up.

The similar results in the control of hyperprolactinemia with surgery lead us to consider the direct surgical approach as an alternative to dopaminergic agonist therapy, especially in those patients in whom the tumors do not invade the cavernous sinus, with intolerance or insufficient response to pharmacological treatment.

Conclusion

Our study demonstrated the efficacy of both, medical management with dopaminergic agonists and surgical procedures, in terms of reducing serum prolactin levels and tumor size; however, this reduction was significantly greater in patients who required surgery. At the moment, dopaminergic agonists are considered the first-line treatment in men with invasive macroprolactinomas, which is consistent with the results of our study. Surgical management is reserved for a second line of treatment in patients with intolerance or insufficient response to dopamine agonist therapy.

Funding sources

The authors of this research declare that there are no sources of funding.

Conflicts of interest

The authors of this research declare that there are no conflicts of interest that may affect the content, results or conclusions of the article.

References

- [1] Chanson P, Maiter D. The Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- [2] Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumors for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):R121–R132. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1031>
- [3] Stefanescu L, Kovacs K, Horvath E, Lloyd RV, Buchfelder, Fahlbusch R, *et al.* In situ hybridization study of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in human adenohypophysial cells and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1): 83–88. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.1.8288720>
- [4] Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretsky M. Prolactinoma in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2009;72:197–205. <https://doi.org/10.1159/000236081>
- [5] Burdman JA, Pauni M, Heredia-Sereno GM, Bordón AE. Estrogen receptors in human pituitary tumors. *Horm Metab Res.* 2008;40(8):524–527. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065338>
- [6] Guillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485–534. <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
- [7] Vroonen L, Daly A, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinol.* 2019;109(1):20–27. <https://doi.org/10.1159/000497746>
- [8] Yu C, Wu Z, Gong J. Combined treatment of invasive giant prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8:61–65. <https://doi.org/10.1007/s11102-005-5087-0>
- [9] Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinol.* 2019;109(1):42–50. <https://doi.org/10.1159/000495775>
- [10] Henao DC, Rojas W. Manejo de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario productor de prolactina. Experiencia del Hospital San José. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2014;1(1):20–26. <https://doi.org/10.53853/encr.1.1.57>
- [11] Delgrange E, Duprez T, Maiter D. Influence of parasellar extension macroprolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol.* 2006;64(4): 456–462. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02493.x>
- [12] Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary.* 2012;15(1):71–83. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0347-7>
- [13] Yoo F, Chan C, Kuan EC, Bergsneider, Wang MB. Comparison of Male and Female prolactinoma Patients Requiring Surgical Intervention. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2018;79(4):394–400. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615748>
- [14] Penn MC, Cardinal T, Zhang Y, Abt B, Bonney PA, Lorenzo P, *et al.* Cure and hormonal Control After Prolactinoma Resection: Case Series and Systematic Review. *J Endocr Soc.* 2021;5(10):bvab074. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab074>
- [15] Abreu A, Buitrago N, Zambrano J, Bedoya V, Osorio V, Velásquez PA, *et al.* Presentación clínica y respuesta al tratamiento de macroprolactinomas invasivos en mujeres. Cali-Colombia. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2020;57(3),1–10.
- [16] Iglesias P, Bernal C, Villabona C, Castro J, Arrieta F, Díez J. Prolactinomas in men: a multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. *Clin Endocrinol.*

- 2012;77(2):281–287. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04351.x>
- [17] Vroonen L, Daly A, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinol.* 2019;109(1):20–27. <https://doi.org/10.1159/000497746>
- [18] Wong A, Eloy J, Couldwell W, Liu J. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci.* 2015;22(10):P1562–1567. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.058>
- [19] Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008;11:141–146. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0107-5>
- [20] Majumdar A, Mangal N. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3):168–175. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.121400>
- [21] Sibal L, Ugwu P, Kendall P, Ball S, James R, Pearce S, *et al.* Medical therapy of macroprolactinomas in males: I. Prevalence of hypopituitarism at diagnosis. II. Proportion of cases exhibiting recovery of pituitary function. *Pituitary.* 2002;5(4):243–246. <https://doi.org/10.1023/A:1025377816769>
- [22] Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):747–752. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0012>
- [23] Delgrange E, Duprez T, Maiter D. Influence of parasellar extension macroprolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol.* 2006;64(4):456–462. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02493.x>
- [24] Wu ZB, Su ZP, Wu JS, Zheng WM, Zhuge Q, Zhong M. Five years follow-up of invasive prolactinomas with special reference to the control of cavernous sinus invasion. *Pituitary.* 2008;11:63–70. <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0072-4>
- [25] Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485–534. <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
- [26] Andereggen L, Frey J, Andres R, El-Koussy M, Beck J, Seiler RW, *et al.* Long-Term Follow-Up of Primary Medical Versus Surgical Treatment of Prolactinomas in Men: Effects on Hyperprolactinemia, Hypogonadism, and Bone Health. *World Neurosurg.* 2017;97:595–602. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.059>

Marca más prescrita
en Colombia*

LA MEJOR
VERSIÓN

PreDial[®] Lex

Metformina de liberación extendida

#1 Primera y Única
metformina 850 mg lex
en Colombia



Reduce
significativamente
la incidencia de los
efectos adversos
provocados por las
metforminas
tradicionales.¹











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

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

DIABETRICS[®]
361° EN FUNCIÓN DE LA VIDA

Artículo original

Métricas de control glucémico evaluadas por monitoreo de glucosa *flash* en adultos hospitalizados con COVID-19

Carlos Augusto Yepes ¹, Javier Mauricio Mora Méndez ², Evelyn Angelica Moscoso Ospina ³,
Javier Alberto Gómez González ³, Pedro Arbey Quevedo Mayorga ⁴, María Claudia Rivera ²,
David Alonso Espinosa ²

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

³Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

⁴Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Yepes CA, Mora-Méndez JM, Moscoso-Ospina EA, Gómez-González JA, Quevedo-Mayorga PA, Rivera MC, *et al.* Métricas de control glucémico evaluadas por monitoreo de glucosa flash en adultos hospitalizados con COVID-19. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e756. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.756>

Recibido: 12/Junio/2022

Aceptado: 21/Noviembre/2022

Publicado: 17/Mayo/2023

Resumen

Contexto: el uso del monitoreo de glucosa *flash* (MCG) intrahospitalario puede facilitar la toma de decisiones médicas.


Objetivo: describir el comportamiento glucémico en pacientes hospitalizados con COVID-19, evaluados mediante MCG, y explorar la asociación entre el control glucémico intrahospitalario y los desenlaces adversos. Adicionalmente, describir la seguridad del esquema de corrección resistente.

Metodología: cohorte prospectiva.

Resultados: en el estudio se incluyó a 27 pacientes, de los cuales 25 presentaron al menos un desenlace adverso (25,9% UCI, 11,1% choque séptico, 40,7% SDRA, 25,9% lesión renal aguda y 22,2% lesión cardíaca aguda). La glucosa capilar promedio fue de 245 mg/dl, el promedio de glucosa intersticial fue de 180 mg/dl, el tiempo en rango (TIR) fue de 70–180 mg/dl 52,9%, el tiempo por encima del tiempo en rango fue de (TAR) > 180 mg/dl 43,7%, por debajo del tiempo en rango estuvo en (TBR) < 70 mg/dl 4,8% y el coeficiente de variación (CV) fue de 35,2%. La mejor capacidad discriminativa fue para CV con un AUC de 0,70 (IC95% 0,45–0,94). En 11 pacientes se realizó al menos una corrección mediante el esquema resistente de la guía internacional del 2012 sin inducir hipoglucemia y el 69% logró una medición en metas cinco horas después.

Destacados

- Al tener en cuenta las métricas propuestas en el uso del monitoreo de glucosa, el tiempo por debajo del rango y el coeficiente de variación, estas parecen tener el mejor rendimiento para predecir las complicaciones clínicas.
- El control glucémico de los pacientes que reciben dexametasona es retardador y exige un abordaje que incluya no solo la insulina basal y prandial sino también un esquema de corrección apropiado.
- El uso de un esquema de corrección "resistente", propuesto por la guía internacional del 2012, parece apropiado con seguridad y eficacia en pacientes que reciben glucocorticoides en nuestra población.

 **Correspondencia:** Carlos Augusto Yepes, carrera 8 #17-45 sur, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Departamento de Medicina Interna, Bogotá, Colombia. Correo-e: yepes.augusto@gmail.com

Conclusiones: el MCG puede facilitar el entendimiento de la relación entre el control glucémico durante la hospitalización y los desenlaces clínicos adversos. El coeficiente de variación mostró el mejor rendimiento para predecir las complicaciones clínicas en comparación con el resto de las métricas, además que el control glucémico de los pacientes que reciben dexametasona es retador y exige un abordaje que incluya, no solo la insulina basal y prandial, sino también un esquema de corrección apropiado.

Palabras clave: COVID-19, esteroides, hiperglucemia, monitoreo, control glucémico, mortalidad, desenlaces adversos.

Glycemic control metrics assessed by flash glucose monitoring in an adults hospitalized with COVID-19

Abstract

Background: The use of in-hospital flash glucose monitoring (CGM) can facilitate medical decision.

Purpose: Describe the glycemic behavior in hospitalized patients with COVID-19 evaluated by CGM and to explore the association between in-hospital glycemic control and adverse outcomes. Additionally describe the security of the resistant correction scheme.

Methodology: Prospective cohort.

Results: 27 patients were included. Twenty-five had at least one adverse outcome. (25.9% ICU, 11.1% septic shock, 40.7% ARDS, 25.9% acute kidney injury, and 22.2% acute cardiac injury). Mean capillary glucose was 245 mg/dl, mean interstitial glucose 180 mg/dl, time in range (TIR) 70–180 mg/dl 52.9%, time above time in range (TAR) >180 mg /dl 43.7%, below the time in range (TBR) <70 mg/dl 4.8% and the coefficient of variation (CV) 35.2%. The best discriminative capacity was for CV with an AUC of 0.70 (95% CI 0.45–0.94). In 11 patients, at least one correction was performed using the resistant scheme of the 2012 international guideline without inducing hypoglycemia. 69% achieved a goal measurement five hours later.

Conclusions: The CGM can facilitate the understanding of the relationship between glycemic control during hospitalization and adverse clinical outcomes. The coefficient of variation showed the best performance to predict clinical complications compared to the rest of the metrics. Glycemic control in patients receiving dexamethasone is challenging and requires an approach that includes not only basal and prandial insulin but also an appropriate correction regimen.

Keywords: COVID-19, Steroids, Hyperglycemia, Monitoring, Glycemic Control, Mortality, Adverse Outcomes.

Highlights

- Taking into account the proposed metrics in the use of glucose monitoring, the time below the range and the coefficient of variation seem to have the best performance to predict clinical complications.
- Glycemic control in patients receiving dexamethasone is challenging and requires an approach that includes not only basal and prandial insulin but also an appropriate correction regimen
- The use of a "resistant" correction scheme proposed by the 2012 international guidelines seems appropriate, with safety and efficacy, in patients receiving glucocorticoids in our population.

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia desde marzo del 2020 (1), donde esta infección se asocia a daño pulmonar difuso (2). El estudio Recovery demostró que el uso de glucocorticoides reduce la mortalidad a 28 días en

pacientes con ventilación mecánica invasiva y con requerimiento de oxígeno (3), sin embargo, este manejo se asocia frecuentemente a hiperglucemia, incluso en ausencia de antecedentes de diabetes (4). Además, varios estudios han reportado la asociación entre la hiperglucemia al momento del ingreso hospitalario y el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), ingreso a unidad

de cuidado intensivo (UCI), soporte ventilatorio invasivo y muerte por COVID-19 (4-10).

Un mejor control glucémico del paciente hospitalizado se ha asociado a mejores desenlaces clínicos en otros escenarios (11) y es un objetivo en el tratamiento de todo paciente ingresado con diabetes *mellitus* o hiperglucemia de estrés (12). Durante la pandemia, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el uso del monitoreo continuo de glucosa intermitente *flash* para limitar la exposición del personal de salud, sin embargo, actualmente hay pocos datos del uso de esta tecnología en el ámbito hospitalario (13).

El presente estudio describe el comportamiento glucémico usando el monitoreo continuo de glucosa intermitente *flash* en pacientes diabéticos o con hiperglucemia con COVID-19 hospitalizados y analiza de forma exploratoria la asociación entre el control glucémico durante la hospitalización y los desenlaces adversos. También se explora la respuesta al esquema de corrección resistente propuesto por la guía internacional del 2012 en el grupo de pacientes que reciben glucocorticoides (12).

Materiales y métodos

Describimos una cohorte prospectiva de 27 pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* o hiperglucemia de estrés, quienes durante su estancia hospitalaria requirieron insulina subcutánea por presentar dos o más mediciones capilares de glucosa mayores a 180 mg/dl y en quienes se confirmó infección por COVID-19 mediante PCR.

El muestreo utilizado fue no probabilístico por conveniencia y durante su estancia en el servicio de urgencias, a los participantes se les insertó un sensor Freestyle libre con la indicación de realizar una cantidad ilimitada de escaneos con un mínimo de tres escaneos al día, los cuales podían

ser realizados por el paciente, su acompañante o el servicio de enfermería y fueron tomados independientemente del horario en el que se administraban los esteroides para los pacientes que los recibieron. Los valores extremos eran confirmados con glucometría capilar y el manejo de la insulina se realizó por el grupo tratante, siguiendo los lineamientos institucionales que adoptaron de la guía internacional del 2012, también se utilizó el dispositivo de monitoreo durante su vida útil de 14 días o hasta que el paciente obtuviera el egreso.

Para explorar la respuesta al factor de corrección "resistente" propuesto por la guía internacional, el grupo investigador realizó directamente esta corrección a un subgrupo de pacientes de quienes se obtuvieron los registros a las dos y cinco horas poscorrección, a través del escaneo del sensor. Las métricas del control glucémico se obtuvieron a través de la plataforma LibreView y los análisis estadísticos se realizaron con el programa R versión 4.0.5. Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se usaron porcentajes y para las cuantitativas medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos según era necesario. De forma exploratoria se realizó una curva ROC para evaluar cuál punto del coeficiente de variación de la glucosa tuvo mejores características operativas para predecir el desenlace adverso compuesto preespecificado: ingreso a la UCI, choque séptico, SDRA, lesión renal aguda (LRA), lesión cardíaca aguda (LCA) y muerte. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael.

Resultados

En la tabla 1 se presentan las características basales clínicas y demográficas de la población, la severidad de la infección y el tipo de esteroides recibidos, el cual fue predominantemente dexametasona intravenosa.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Variable	Resultado	
Género, n (%)		
Masculino	16	(59,3)
Femenino	11	(40,7)
Edad en años, X (DE)	53,6	(14,6)
Edad al diagnóstico de diabetes, X (DE)	46,5	(15,9)
Duración de la diabetes desde diagnóstico en años, X (DE)	7,41	(6,8)
Antecedente de HTA, n (%)	13	(41,8)
Antecedente de EPOC, n (%)	3	(11,1)
Antecedente de sobrepeso u obesidad, n (%)	16	(59,3)
Índice de masa corporal (IMC), X (DE)	28,35	(6,7)
DM2 de novo, n (%)	7	(25,9)
Tipo de diabetes <i>mellitus</i>, n (%)		
Tipo 1	2	(7,4)
Tipo 2	25	(92,6)
Tratamiento previo al ingreso, n (%)		
Insulina	14	(51,9)
Ningún tratamiento	10	(37)
Metformina	1	(3,7)
iSGLT2	1	(3,7)
Sulfonilurea	1	(3,7)
Complicaciones microvasculares, n (%)		
Retinopatía	3	(11,1)
Nefropatía	3	(11,1)
Ninguna	21	(77,8)
Complicaciones macrovasculares, n (%)		
Enfermedad coronaria	3	(11,1)
Accidente cerebrovascular	3	(11,1)
Ninguna	21	(77,8)

Antecedente de hipoglucemia severa, n (%)	0	(0)
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en %, X (DE)	10,8	(2,9)
Dímero D en ng/mL, X (DE)	907	464,6
Proteína C reactiva en mg/dl en %, X (DE)	57,4	(92,2)
Ferritina en ng/ml, X (DE)	1909	1988
PAFI, X (DE)	178,6	(86)
Plaquetas en K/uL, X (DE)	236,650	(101,042)
Deshidrogenasa láctica en U/L, X (DE)	385,5	(171)
Tiempo de uso de esteroides en días, X (DE)	7,43	(2,6)
Tiempo de hospitalización en días, X (DE)	11,56	(6,6)
Tiempo de estancia en UCI en días, X (DE)	12,1	(5,1)
Nivel de gravedad, n (%)		
Neumonía leve	2	(7,4)
Neumonía grave	17	(63)
SDRA	8	(29,6)
Uso de esteroides, n (%)	23	(85,2)
Tipo de esteroides, n (%)		
Dexametasona endovenosa	22	(81,5)
Metilprednisolona	1	(3,7)

Notas aclaratorias: X: media y DE: desviación estándar.

Fuente: elaboración propia.

En 3 de los 27 pacientes incluidos no fue posible descargar los datos que permitieran obtener las métricas del control glucémico por pérdida del lector antes de la descarga de los datos.

En la tabla 2 se describen las métricas del control glucémico en los 24 pacientes evaluados. Se tomaron las categorías recomendadas por el

consenso internacional en monitoreo de glucosa (tiempo en rango (TIR) para porcentaje de tiempo en el sensor con valores entre 70 a 180 mg/dL, tiempo debajo del rango (TBR) al porcentaje de tiempo con valores menores a 70 mg/dL y tiempo encima del rango (TAR) al porcentaje del tiempo con valores superiores a 180 mg/dL).

Tabla 2. Métricas del control glucémico medidas por monitoreo continuo de glucosa (MCG)

Métricas por MCG	Resultado, X (DE)	
Numero de escaneos al día	7,17	6,677
Glucosa capilar promedio	245	82,7
Glucosa intersticial promedio	180	37,2
Índice de control glucémico (GMI)	11	14,9
Tiempo en rango (TIR)	52,9	21,03
Tiempo debajo del rango (TBR 70)	4,8	3,96
Tiempo encima del rango (TAR)	43,7	21,8
Coeficiente de variación (CV)	35,2	9

Notas aclaratorias: X: Media, DE: Desviación estándar

Fuente: elaboración propia.

El tiempo de uso de los sensores en promedio fue de ocho días. El 17,4% de los pacientes estuvieron por fuera del objetivo del TBR con 70 mg/dl, menor al 4%, y un porcentaje igual (4%)

presentaron un tiempo mayor al 1% cuando se evaluó el TBR < 54 mg/dl.

La frecuencia de cada uno de los componentes del desenlace compuesto se presenta en la tabla 3.

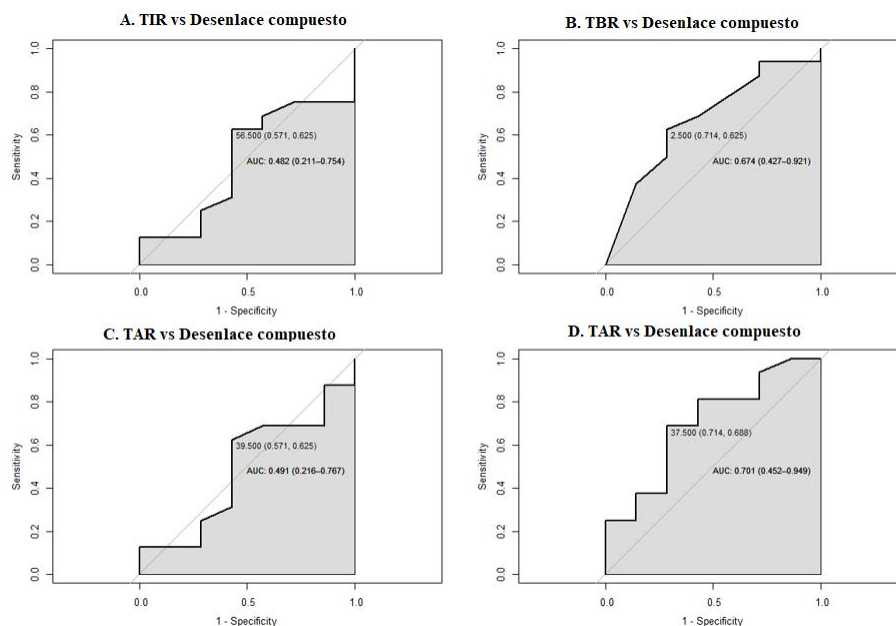
Tabla 3. Desenlaces presentados durante la hospitalización

Variable	Resultado, n (%)	
Ingreso a UCI	7	(25,9)
Choque séptico	3	(11,1)
SDRA	11	(40,7)
Lesión renal aguda	7	(25,9)
Lesión cardíaca aguda	6	(22,2)
Muerte	1	(3,7)
Desenlace compuesto	17	(63)

Fuente: elaboración propia.

Para el desenlace compuesto mediante curvas ROC, se encontró una mala capacidad discriminativa del TIR y del TAR para los desenlaces propuestos de forma preespecificada y evaluados de forma compuesta (figuras 1A y 1C). Aunque

se encontró, sin embargo, una mejor capacidad discriminativa (aunque limitada) del tiempo debajo del rango (TBR) y del coeficiente de variación (CV) (figuras 1B y 1D).



Figuras 1. Curvas ROC para desenlaces compuestos (UCI, choque séptico, SDR, LRA, LCA y muerte). Figura 1A. Tiempo en rango (TIR), Figura 1B. Tiempo debajo del rango (TBR), Figura 1C. Tiempo encima del rango (TAR) y Figura 1D. Coeficiente de variación (CV).

Fuente: elaboración propia.

Finalmente, se exploraron las respuestas al esquema de corrección en 13 momentos. Se indicó un ayuno de cinco horas antes de la corrección y cinco horas después de la administración de

insulina. Para calcular la dosis de corrección, se utilizó el valor registrado en el glucómetro institucional de marca Optium Neo H (tabla 4).

Tabla 4. Descripción de las glucometrías de los pacientes en quienes se realizó la corrección

Variable	Resultado, X DE	
Glucometría inicial	306	95,5
Dosis de corrección (unidades)	11,9	4,9
Glucometría a las dos horas	195,1	54,7
Glucometría a las cinco horas	161,4	66,8

Fuente: elaboración propia.

En este subgrupo de pacientes, el 84,6% (11 pacientes) recibieron esteroides, siendo la dexametasona el único utilizado a una dosis estándar de 6 mg al día y, por esta razón, estos

pacientes fueron asignados al esquema resistente. Además, el 69% presentó un control adecuado a las cinco horas (tabla 5)

Tabla 5. Esquema de corrección y desenlaces (hipoglucemia y control adecuado a las cinco horas)

Desenlaces y esquema de corrección n (%)		Esquema de corrección n (%)		
		Sensible* n 0 (0%)	Usual n 2 (15,3%)	Resistente** n 11 (84,6%)
Hipoglucemia (< 70mg/dl)	Sí, 0 (0)	0	0	0
	No, 13 (100)	0	2	11
Control adecuado 5H (70–180mg/dl)	Sí, 9 (69,2)	0	2	7
	No 4 (30,7)	0	0	4

Notas aclaratorias: * > 70 años, TFG < 60 ml/min/1,73, nada vía oral; ** > 5 mg de prednisolona o equivalente, > 80 unidades de dosis total de insulina.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Las guías internacionales publicadas en el 2012 sobre el manejo de la hiperglucemia en el hospital recomienda un esquema basal-bolo más corrección, lo cual exige un automonitoreo capilar frecuente (12). Los dispositivos de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real o intermitentes pueden ser útiles, tanto para disminuir la exposición del personal de salud como para obtener datos más completos del comportamiento de la glucosa, la cual es una variable continua con eventuales cambios frecuentes y que pueden pasarse por alto con el uso del automonitoreo capilar (13).

Reportar la experiencia con este tipo de dispositivos en pacientes hospitalizados es importante como un primer acercamiento a esta tecnología en este ámbito. Así, este estudio descriptivo con componente analítico y con un tamaño de muestra pequeño tiene poco poder estadístico para encontrar asociaciones, sin

embargo, dada la naturaleza del monitoreo intermitente, es posible considerar muy superior al poder que puede tener un estudio similar que usa solamente glucometría capilar. A pesar de que algunos centros han reportado en nuestro país un tiempo en rango mayor al 70% en pacientes diabéticos ingresados con COVID-19 que requieren insulina (15), nuestro estudio muestra que la mayoría de los pacientes estuvieron por fuera de esta meta. En nuestra cohorte solo el 18,5% de los pacientes alcanzaron la meta en tiempo en rango. Esto puede ser explicado por diferencias en las características de la población que pudieron generar una severidad mayor de la enfermedad, dado que, en nuestra cohorte, el 40% de los pacientes desarrollaron SDRA frente al 25% en la cohorte de (15). No se pueden descartar, sin embargo, las diferencias en el abordaje terapéutico de la hiperglucemia, especialmente en la frecuencia de las correcciones.

La cohorte que reportamos en esta publicación también estuvo por fuera de las metas en otras métricas como coeficiente de variación, tiempo por encima del rango y tiempo por debajo del rango. A diferencia de la publicación de Gómez *et al.* (15), las curvas ROC mostraron un mejor rendimiento predictivo, aunque imperfecto, de las métricas para el desenlace compuesto. Esto puede nuevamente ser explicado por la diferencia en diversas características clínicas, incluyendo el comportamiento glucémico. Puede considerarse que si una población mantiene de forma global un buen tiempo en rango y una baja variabilidad glucémica, será más difícil encontrar relación entre estas métricas y los desenlaces adversos, y aunque estos últimos dependerán más fuertemente de otros factores de riesgo, su frecuencia será menor, reforzando de forma especulativa la necesidad de mantener un buen control de las métricas del control glucémico

El esquema basal-bolo de insulina propuesto desde el 2012 en las guías internacionales ha sido fácilmente adoptado en la mayoría de las instituciones, pero nuestra percepción es que con frecuencia la recomendación de la corrección de la hiperglucemia con dosis extras de insulina de rápida acción es pasada por alto. La ausencia de corrección no solo perpetúa la hiperglucemia, sino que también puede inducir cambios imprudentes en la dosis de insulina basal y prandial con un posible mayor riesgo de hipoglucemia en el mediano plazo.

Nuestro grupo ha evaluado la seguridad del esquema de corrección propuesto por la guía del 2012, encontrándolo seguro y eficaz, sin que se justifique la recomendación de empezar siempre en nuestros pacientes con el esquema sensible bajo la falsa presunción de un exceso de dosis de corrección con el esquema usual o resistente, dado que fue creado en una población anglosajona (14), sin embargo, la evaluación del esquema de corrección resistente está reservado a circunstancias especiales que no son habituales en nuestro hospital. Por esta razón, realizamos una evaluación de este esquema de corrección resistente en algunos pacientes de esta cohorte y en esta acción de corrección, en ciertos momentos, en 11 pacientes encontramos

este esquema seguro y eficaz, lo cual refuerza la hipótesis de una falta de dosis de corrección por parte de los grupos tratantes, como explicación de un tiempo en rango global bajo, aunque no pudimos evaluarlo por subregistro de esta acción en la historia clínica.

Conclusiones

El monitoreo de glucosa intermitente y el monitoreo continuo de glucosa abren una nueva posibilidad para la vigilancia y el seguimiento de los pacientes hospitalizados que requieren insulina. El control glucémico de los pacientes que reciben dexametasona es retador y exige un abordaje que incluya no solo la insulina basal y prandial, sino también un esquema de corrección apropiado.

El monitoreo de glucosa puede facilitar el entendimiento de la relación entre el control glucémico y los desenlaces adversos, para lo cual se requieren estudios clínicos con el poder estadístico apropiado. En esta cohorte, el tiempo por debajo del rango y el coeficiente de variación mostraron el mejor rendimiento para predecir las complicaciones clínicas preespecificadas en comparación con el resto de las métricas propuestas internacionalmente.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario Clínica San Rafael, sus pacientes, a su departamento de Medicina Interna y a cada una de las personas que contribuyeron con la ejecución de este proyecto.

Declaración de fuentes de financiación

Agradecemos a la Asociación Colombiana de Endocrinología por el suministro de los sensores Freestyle libre que se utilizaron en este estudio.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Referencias

- [1] Maguiña-Vargas C, Gastelo-Acosta R, Tequen-Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del COVID-19. *Rev Med Hered.* 2020;31(2):125-31. <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>
- [2] Londoño J, Gómez J, González A. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención en salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *ACIN.* 2021;25(4):491.
- [3] The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [4] Tabares RG, González FA, Villa EO, Reyes SF, Echevarría IC. Diabetes, hiperglucemia y evolución de pacientes con la COVID-19. *Rev Cubana Med Mil.* 2021;50(2):16.
- [5] Chabla-Inga MF, Mesa-Cano IC, Ramírez-Coronel AA, Jaya-Vásquez LC. Diabetes como factor de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19: revisión sistemática. Zenodo. 2021. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5038352>
- [6] Bellido V, Pérez A. Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(6):355-6. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.04.001>
- [7] Torres-Tamayo M, Caracas-Portillo NA, Peña-Aparicio B, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Martínez-Alvarado M. Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. *Cardiovasc Metab Sci.* 2020;31(S3):235-46. <https://doi.org/10.35366/93954>
- [8] Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- [9] Figueroa-Triana JF, Salas-Márquez DA, Cabrera-Silva JS, Alvarado-Castro CC, Buitrago-Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(3):166-74. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.004>
- [10] Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, *et al.* Comorbid Diabetes Mellitus was Associated with Poorer Prognosis in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Respir Med.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042358>
- [11] Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, *et al.* Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes Undergoing General Surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care.* 2011;34(2):256-61. <https://doi.org/10.2337/dc10-1407>
- [12] Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, *et al.* Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):16-38. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>
- [13] Gómez-Medina AM, Yepes-Cortés CA, Duarte-Osorio A, Henao-Carrillo D, Jaramillo-Parra P, Stephens-Leal I, *et al.* Consenso para el uso de monitoreo de glucosa flash en la población adulta colombiana con diabetes mellitus tipo 1 y 2. *Acta Med Col.* 2022;47(2). <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2239>
- [14] Yepes CA, Mora JM, Moscoso E, Rodríguez JA, León LA, Gomez J, *et al.* 103-LB: Comparison of Two Hyperglycemia Correction Scales in Hospitalized Patients with Diabetes Mellitus Type 2-CAPADOCIA 2 Trial. *Diabetes.* 2022;71(supl. 1):103-LB. <https://doi.org/10.2337/db22-103-LB>
- [15] Gómez AM, Henao DC, Muñoz OM, Aschner P, Yepes CA, Jojoa R, *et al.* Glycemic control metrics using flash glucose monitoring and

- hospital complications in patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev.* 2021;15(2):499-503. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.008>
- [16] Hussain A, Bhowmik B, do Vale-Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
- [17] Wu X, Luo S, Zheng X, Ding Y, Wang S, Ling P, *et al.* Glycemic control in children and teenagers with type 1 diabetes around lockdown for COVID-19: A continuous glucose monitoring-based observational study. *J Diabetes Investig.* 2021;12(9):1708-17. <https://doi.org/10.1111/jdi.13519>
- [18] Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, Orme JF, Holmen J, Hirshberg EL. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. *Crit Care.* 2014;18(2):R86. <https://doi.org/10.1186/cc13851>
- [19] Li J, Lu J, Tobore-Igbe, Liu Y, Kandwal A, Wang L, *et al.* Gradient variability coefficient: a novel method for assessing glycemic variability and risk of hypoglycemia. *Endocrine.* 2022;76(1):29-35. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02950-4>

AÑADA GLYXAMBI® al tratamiento de sus pacientes desafiantes

Trate oportunamente a sus pacientes desafiantes con DM2 y LOGRE **MÁS** aparte del control de la HbA1c^{1, **}. GLYXAMBI®, al tener dentro de sus principios activos Empagliflozina y Linagliptina, reduce el riesgo de hospitalización por falla cardíaca y además retrasa la progresión de la ERC #.



Su fácil administración es ideal para sus pacientes desafiantes que:

- Tienen la **HbA1c no controlada**.
- **No toleran la metformina**.
- **No quieren inyectarse** o se les puede retrasar la insulina.
- Son **polimedicados**.
- Pueden aprovechar los **beneficios CV de JARDIANCE®**.



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.

Notas:

** GLYXAMBI® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 que requieren empagliflozina y linagliptina y que no han respondido a metformina. GLYXAMBI® contiene el principio activo de JARDIANCE® (empagliflozina) y de TRAYENTA® (linagliptina). Empagliflozina ha demostrado reducir el riesgo de eventos CV en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad CV establecida. No se ha determinado el efecto de GLYXAMBI® en estudios clínicos de outcomes CV¹.

No se ha establecido el efecto de GLYXAMBI® en los estudios de outcomes CV¹.

Referencias:

1. Información para prescribir Glyxambi® en Colombia.

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






INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA ESCANANDO EL CÓDIGO QR

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **CV:** cardiovascular; **IDPP-4:** inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; **ISGLT2:** co transportador de sodio glucosa tipo 2; **ERC:** enfermedad renal crónica; **PBS:** plan básico de salud; **UPC:** unidad per cápita.

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-100140.

Artículo original

Variabilidad glucémica por medio de automonitoreo glicémico escalonado en sujetos con diabetes tipo 2

Clara Eugenia Pérez Gualdrón ¹, Juan Sebastián Frías-Ordoñez  ^{2, 3}, Nicolas Bravo-Bernal ³,
Andrés Felipe Pacheco Pacheco ³, Nicole Johana Manrique Chaparro ³, Juan Diego Cabra Cadena ³

¹División de Bioquímica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

²Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

³Semillero de investigación "Metabolismo de lípidos y diabetes III", División de Bioquímica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

Cómo citar: Pérez Gualdrón CE, Frías-Ordoñez JS, Bravo-Bernal N, Pacheco Pacheco AF, Manrique Chaparro NJ, Cabra Cadena JD. Variabilidad glucémica por medio de automonitoreo glicémico escalonado en sujetos con diabetes tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e793. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.793>

Recibido: 06/Diciembre/2022

Aceptado: 10/Abril/2023

Publicado: 31/Mayo/2023

Resumen

Contexto: en diabetes tipo 2, más allá del estado de hiperglucemia crónica, se han encontrado otros índices de disglucemia como variabilidad glicémica y episodios recurrentes de hipoglucemia como contribuyentes a desenlaces adversos.

Objetivo: comparar las glucometrías bajo modalidad de automonitoreo glicémico escalonado en pacientes con diabetes tipo 2, con el fin de identificar un factor pronóstico que permita optimizar el control glicémico a partir del análisis de variabilidad glicémica.

Metodología: serie de casos con muestra de estudio y datos de glucometrías de automonitoreo glicémico escalonado en tres sujetos durante cinco años, con 3400 datos observados en promedio. Se empleó un modelo lineal multivariable y pruebas de comparaciones múltiples post hoc y también se evaluó la variabilidad glicémica mediante media de glucemia, desviación estándar y coeficiente de variación por cada tiempo de comidas.


Resultados: el total de muestras analizadas tuvo el coeficiente de variación menor a 36%, además, los tres individuos presentaron tendencias diferentes a lo largo del periodo de estudio y los datos recopilados se inclinaron hacia la hipoglucemia. No hubo diferencias significativas en los seis tiempos de comida.

Conclusiones: en la práctica actual, el objetivo es disminuir la variabilidad glicémica con bajo riesgo de hipoglucemia, donde el automonitoreo glicémico es de utilidad para disminuir el riesgo de hipoglucemia y mejorar el control glicémico.

Palabras clave: control glicémico, diabetes *mellitus* tipo 2, automonitorización de la glucosa sanguínea, monitoreo ambulatorio, hipoglucemia, empoderamiento, educación en salud.

Destacados

- Las fluctuaciones en glicemia pueden ocurrir en cualquier estadio de la diabetes.
- La variabilidad glicémica es una herramienta fundamental en el manejo y el entendimiento de la diabetes.
- El automonitoreo glicémico escalonado permite evaluar la variabilidad glicémica en lugares con recursos limitados.
- El objetivo es buscar disminuir el riesgo de hipoglucemia y mejorar el control glicémico.

 **Correspondencia:** Juan Sebastián Frías-Ordoñez, Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario Nacional de Colombia, calle 44 #59-75, Bogotá D. C., Colombia. Correo-e: jsfriaso@unal.edu.co

Glycaemic variability by stepwise glycaemic self-monitoring in subjects with type 2 diabetes

Abstract

Background: In type 2 diabetes beyond the state of chronic hyperglycemia, other indices of dysglycemia such as glycemic variability and recurrent episodes of hypoglycemia have been found to contribute to adverse outcomes.

Purpose: to compare glycometry under a stepped glycaemic self-monitoring modality in patients with type 2 diabetes, in order to identify a prognostic factor to optimize glycaemic control, based on the analysis of glycaemic variability.

Methodology: case series, with a study sample of glycometric data of stepped self-monitoring in three subjects, during 5 years, with an average of 3,400 observed data. A multivariate linear model and post-hoc multiple comparisons tests were used. Glycaemic variability was evaluated using mean blood glucose, standard deviation and coefficient of variation for each meal time.

Results: The total number of samples analyzed had a coefficient of variation lower than 36%. The three individuals presented different trends throughout the study period. The data collected leaned towards hypoglycemia. There were no significant differences in the 6 meal times.

Conclusions: In current practice the goal is to decrease glycaemic variability, with low risk of hypoglycemia. Self-monitoring of blood glucose is useful to reduce the risk of hypoglycemia and improve glycaemic control.

Keywords: Glycaemic Control, Diabetes *Mellitus*, Type 2, Blood Glucose Self-Monitoring, Monitoring, Ambulatory, Hypoglycemia, Empowerment, Health Education.

Highlights

- Fluctuations in glycaemia can occur at any stage of diabetes.
- Glycaemic variability is a fundamental tool in the management and understanding of diabetes.
- Stepwise glycaemic self-monitoring allows assessment of glycaemic variability in resource-limited settings.
- The objective is to reduce the risk of hypoglycemia and improve glycaemic control.

Introducción

La diabetes tipo 2 representa un desafío en su manejo y sus riesgos de complicaciones agudas y crónicas (1). Con el aumento de incidencia y prevalencia en las últimas décadas, los sistemas y los prestadores de salud se han visto enfrentados a un mayor número de pacientes con distintas severidades y complejidad en su manejo. Por esta razón, se han desarrollado nuevas tecnologías para la optimización terapéutica, como el monitoreo continuo de glucosa (MCG) y el automonitoreo glicémico (AG), lo que permite un mejor control y expectativa de vida en pacientes diabéticos con alto grado de complejidad (2).

Los objetivos claves de control, prevención de complicaciones y tratamientos intensivos en diabetes consisten en lograr normogluemia y evitar hipogluemias (3). En la evaluación del control glicémico en diabetes se han encontrado índices como la variabilidad glicémica (VG) y

los episodios recurrentes de hipoglicemia como contribuyentes a complicaciones de la diabetes micro y macrovasculares, y otros resultados clínicos adversos (4) (la VG es la medición de fluctuaciones glucémicas u otros parámetros relacionados con la homeostasis de glucosa sobre un intervalo de tiempo).

La VG, a corto y largo plazo, puede ser estimada tanto por AG así como por MCG, siendo por este último considerado como el estándar de oro para la evaluación de VG (5). A partir del análisis de Monnier *et al.*, se ha propuesto el coeficiente de variación (definido como porcentaje de CV = desviación estándar, dividido por el promedio de glucosa y multiplicado por 100) como el índice más apropiado para evaluar la media diaria de VG, independientemente de la concentración media glucémica, con un valor umbral de corte del 36% para distinguir el control glicémico estable del inestable en diabetes, y donde se considera que al encontrarse sobre este límite aumenta la frecuencia

de hipoglucemia (6). De modo más reciente, fue recomendada por Lavallo *et al.* para integrarse a resultados directos de cualquier sistema de MCG (7) y en los últimos años se ha descrito más su sobre correlación con mortalidad, complicaciones crónicas y riesgo cardiovascular, sin embargo, hay observaciones divergentes (8–10).

En Latinoamérica, la atención primaria se encuentra en sobrecarga y con pocos recursos, desconocimiento del impacto y carga de la enfermedad, así como un impacto negativo por control glucémico inadecuado, por lo que el AG es una herramienta asequible en este contexto, lo que permite identificar, tratar hipoglucemia y ajustar el plan nutricional y de actividad física (11). El objetivo de este estudio es comparar las glucometrías bajo modalidad de AG en escalera registradas por pacientes con diabetes tipo 2 durante un periodo de cinco años consecutivos, con el fin de identificar un factor pronóstico que permita optimizar el control glicémico a partir del análisis de VG.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y extracción de los datos

Se realizó un estudio observacional de tipo serie de casos mediante un muestreo por conveniencia en pacientes de la consulta de Diabetología, departamento de Ciencias Fisiológicas, de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia en Bogotá D. C., Colombia. Se tomaron como muestra de estudio los datos de glucometrías de AG escalonado en tres sujetos durante cinco años.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diabetes tipo 2 expuestos a un programa estructurado de educación en diabetes, con disponibilidad de glucómetro, tiras reactivas e insumos para glucometrías, y que hubiesen registrado los datos de AG en ese periodo de tiempo. Se excluyó a pacientes que abandonaron el registro de glucometrías durante el periodo de seguimiento.

Recolección de datos

Las muestras de este estudio consistieron en recolectar un promedio de 3840 datos de

glucometrías provenientes del AG en modalidad diario escalonado, mediante glucometría convencional, registrado por tres pacientes con diabetes tipo 2, entre los años 2007 y 2011. Se recolectaron variables sociodemográficas y AG, discriminando el momento del día (antes o después del desayuno, almuerzo o cena) en que fueron tomadas.

Análisis estadístico

En el presente estudio se pretende comprobar si existe una diferencia significativa entre la glicemia presente en un organismo, dependiendo el momento del día (antes o después del desayuno, almuerzo u otra comida) en el que esta es tomada. En caso de que exista diferencia, se quiere saber en qué hora del día difiere del resto. Así, se almacenaron los datos en un formato específico: los valores de la variable continua se almacenaron en una matriz, donde cada columna representa un nivel distinto (grupo) de la variable cualitativa.

Se creó un modelo lineal multivariable mediante análisis de varianza (también denominado Anova), consistente en calcular la media de cada uno de los grupos, para después comparar la varianza de estas medias frente a la varianza promedio dentro de los grupos y como condición para este método estadístico, debía cumplirse la esfericidad, esta implica que la varianza de las diferencias entre todos los pares de variables a comparar sea igual y, luego, se procedió a comparación dos a dos por *t*-student con corrección de significancia Holm.

Posteriormente, se procedió a un diseño de medidas repetidas, evaluándose el efecto de un factor sobre una variable independiente, medida en dos o más ocasiones para un mismo individuo o para varios individuos pertenecientes a un mismo grupo; se realizaron pruebas de comparaciones múltiples post hoc que permitieran evaluar entre qué grupos sí existen diferencias significativas; se completaron los datos faltantes con nuevas revisiones de las fuentes de información y se realizaron, al final, solo análisis de datos completos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico R (R Development Core Team versión 3.4.0) y todas las *p* se calcularon a dos colas y se consideraron estadísticamente significativas si eran menores a 0,05.

Resultados

Características basales

Se incluyó a tres sujetos con diabetes tipo 2, no-usuarios de insulina, en manejo con medidas no farmacológicas y expuestos a un programa estructurado de educación en diabetes y sin otras comorbilidades. Los tres sujetos tenían un promedio de edad de 61,3 (rango 52–67 y desviación estándar de 8,14) años y fueron identificados como sujeto 1 (52 años), sujeto 2 (67 años) y sujeto 3 (65 años). Los tres sujetos tenían un promedio de diagnóstico de la enfermedad de 2,06 años (rango 1,8–2,3 y una desviación estándar de 0,25) años, siendo en el sujeto 1 de 1,8 años, en el sujeto 2 de 2,1 años y en el sujeto 3 de 2,3 años. En cuanto al control metabólico, el sujeto 1 tenía HbA1c de 6,6%, el sujeto 2 de 6,8% y el sujeto 3 de 6,77%.

Comportamiento glucométrico

Los datos obtenidos fueron graficados. En los individuos 2 y 3 se encontró que había menos datos disponibles (menos del 10%) debido al manejo y el control de los pacientes en su momento, así como por adherencia por parte del paciente, por lo que se realizó una predicción rigurosa de los datos faltantes por medio de imputación por la media, con sustitución de los datos faltantes por el promedio de los datos previos, imputando valores faltantes descompuestos estacionalmente y valores nulos seguidos, y permitiendo mantener la estacionalidad al eliminar el componente estacional de la serie temporal, realizando imputación sobre la serie desestacionalizada y luego volviendo a añadir el componente estacional (figura 1A, 1B). Al observar el comportamiento glicémico en los tres sujetos, se encontró una tendencia al alza al final de cada año.

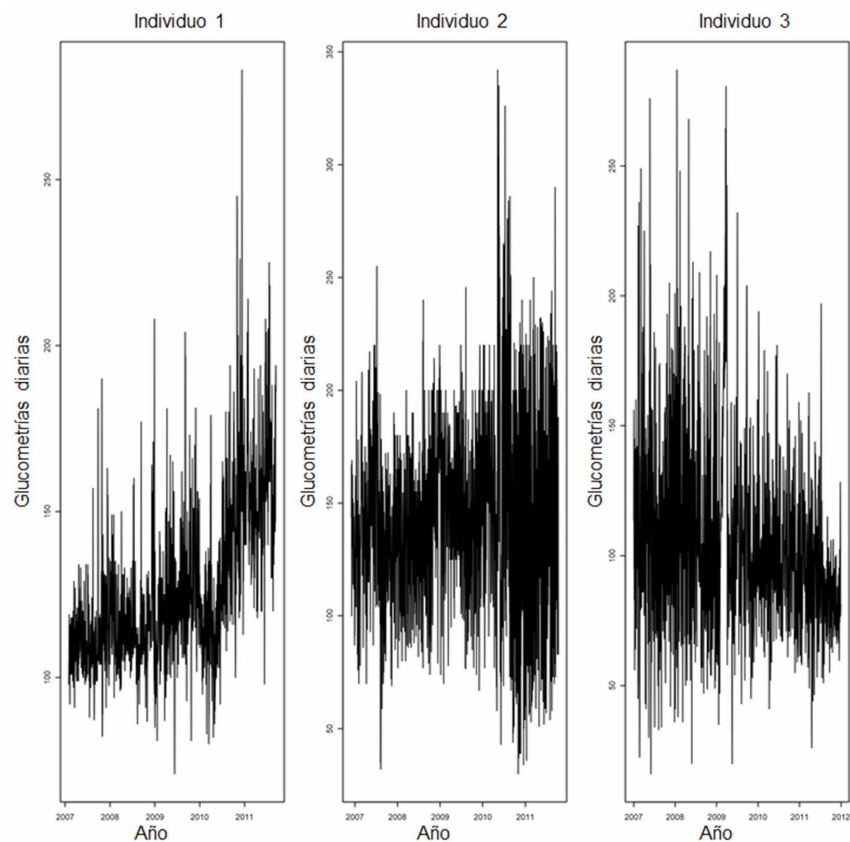


Figura 1. (1A) Comportamiento de glucometrías en registros obtenidos en los tres individuos y (1B) ajustes realizados por predicción

Fuente: elaboración propia.

Dispersión respecto a la media de acuerdo con el momento del día

En el individuo 1 no se presentó variabilidad considerable (figura 2), la media de glucemia antes del desayuno (AD) es donde se presentó una mayor variabilidad con desviación estándar (DE) de 27,8 (tabla 1), además, presentó el caso de mayor hiperglucemia durante el seguimiento. El momento después de cenar (DC) fue el menos

variable, registrando una desviación estándar de 20,9, donde representó la media más elevada (129,3mg/dl) de los distintos momentos del día y menores casos de hiperglucemia. En relación con el porcentaje de CV, la mayoría de los momentos evaluados se presentaron por debajo del punto de corte (36%) planteado por Monnier *et al.* (6) y con estos hallazgos se presentó una relación de control adecuado con pocos episodios de hipoglucemia (tabla 1).

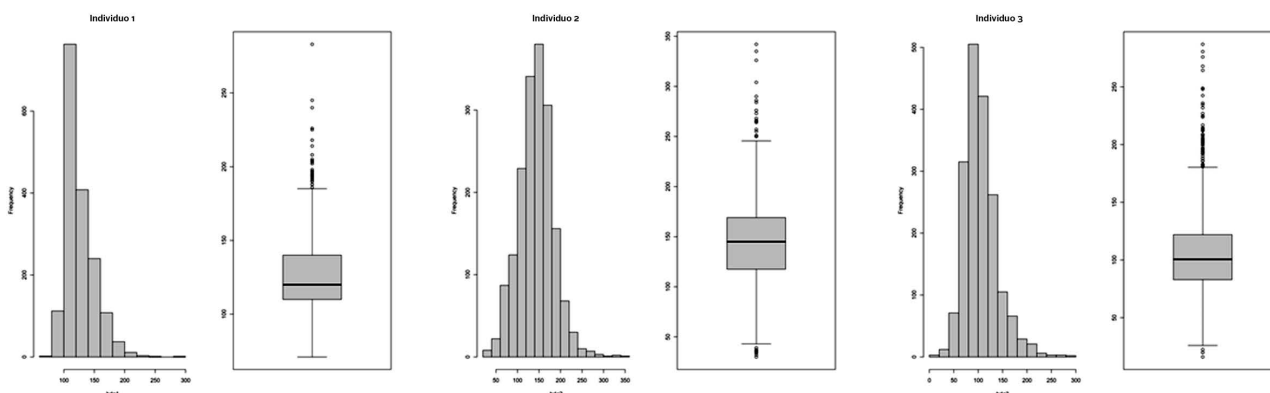


Figura 2. Dispersión respecto a la media de acuerdo con el momento del día

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Media de glucemia, desviación estándar y coeficiente de variación por cada tiempo de comidas

Momento del día	Individuo 1			Individuo 2			Individuo 3		
	Media	DE	CV	Media	DE	CV	Media	DE	CV
AD	125,98	27,84	18,80	121,19	40,03	35,20	105,52	19,58	33,45
AA	125,39	23,58	18,34	137,25	48,32	34,08	94,44	31,59	33,53
AC	125,59	23,03	22,09	151,28	51,56	33,03	106,79	35,81	18,56
DD	127,9	23,88	18,383	163,98	34,19	19,185	98,95	39,20	35,03
DA	128,54	23,638	16,20	165,21	31,69	12,33	107,50	37,66	29,55
DC	129,26	20,943	19	166,62	20,54	20,85	130,53	38,57	39,62

Notas aclaratorias: DE: desviación estándar, CV: coeficiente variación, AA: antes del almuerzo, AC: antes de la cena, AD: antes del desayuno, DA: después del almuerzo, DC: después de la cena y DD: después del desayuno.

Fuente: elaboración propia.

El individuo 2 presentó una mayor variabilidad (40–52 DE) en los momentos anteriores a la ingesta de alimentos y una variabilidad más reducida (21–32 DE) en los momentos después de la ingesta de alimentos (tabla 1), algo que no presentó el individuo 1; además, las medias de los momentos antes de la ingesta de alimentos fueron menores, comparándolas con las medias de los momentos después de la ingesta de alimento

(figura 2 y tabla 2). Otro aspecto relevante es que los estados de hiperglucemia presentados en DC y DA e hipoglucemia presentados en AD y AC, solo se vieron en los momentos después de la ingesta de alimento (figura 2 y tabla 2). De modo integral, hubo una mayor desviación estándar y, por ende, más VG en el tiempo AC, con valores cercanos al punto de corte del porcentaje de CV (tabla 1).

Tabla 2. Estimación de las glucometrías por cada tiempo de comida

Momento del día	Individuo 1	Individuo 2	Individuo 3
AD	128,65	170,35	65,64
AA	131,50	156,94	75,54
AC	113,21	174,92	74,27
DD	140,78	183,01	76,25
DA	144,8	201,74	101,41
DC	137	179,04	67,70

Notas aclaratorias: AA: antes del almuerzo, AC: antes de la cena, AD: antes del desayuno, DA: después del almuerzo, DC: después de la cena y DD: después del desayuno.

Fuente: elaboración propia.

En el individuo 3, la media de glucemia en la mayoría de momentos del día fue similar (94–106 mg/dL), pero el momento después de la cena (DC) presentó una media mayor a 130 mg/dL (figura 2). Este paciente presentó momentos de hiperglucemia en la mayoría de los estados alimentarios con excepción de después de la cena (DC) y los casos de hipoglucemia solo se presentaron antes del desayuno (AD). Un dato relevante es que en el momento antes del desayuno (AD) fue el único donde presentó hiperglucemia e hipoglucemia, con menor variabilidad (19 DE). También se encontró un porcentaje de CV mayor

al punto corte en el momento DD, en posible relación con el mayor valor de desviación estándar (tabla 1).

Mediante Anova y el concepto de esfericidad ligado a la misma, los datos intragrupos, según el momento del día, mostraron que no hay diferencias significativas en los seis tiempos de comida ($F(2, 10) = 22,86$, $p = 0,0002$), es decir que las glucometrías no difirieron entre los tiempos de medición, corroborado mediante las pruebas de comparación múltiple post hoc (tabla 3), dado que los valores fueron mayores a 0,05, donde no hubo diferencias entre los seis grupos.

Tabla 3. Análisis post hoc de los tiempos de comida

	AC	AD	DA	DC	
AC	0,18				
AD	0,87	0,41			
DA	0,18	0,29	0,37		
DC	0,15	0,14	0,17	0,39	
DD	0,28	0,73	0,49	0,26	0,36

Notas aclaratorias: AA: antes del almuerzo, AC: antes de la cena, AD: antes del desayuno, DA: después del almuerzo, DC: después de la cena y DD: después del desayuno.

Fuente: elaboración propia.

Media glucométrica y dispersión

Los tres individuos presentaron tendencias diferentes a lo largo del periodo de estudio. El individuo 1 presentó una media glucométrica entre 100–125 mg/dL, indicando un buen control durante el periodo de estudio, en la gráfica de boxplot no presentó estados de hipoglucemia, pero sí varios casos de hiperglucemia (entre 200–300 mg/dL), aunque estos resultados son mínimos al compararlos en el histograma donde se denota que fueron las series de datos con menor frecuencia en el paciente (figura 3). En el individuo 2, la media glucométrica fue de 150–200mg/dL, indicando un control subóptimo y, en este caso, la gráfica de boxplot mostró que durante el periodo de seguimiento el individuo 2 presentó varios episodios de hiperglucemia (250–350mg/dL) y también de hipoglucemia, menores de 50 mg/dL, similar al individuo 1, donde el histograma demostró que las series de datos nombradas fueron una cantidad mínima respecto a otros valores (figura 3). Por último, en el individuo 3 la media glucométrica fue de 100mg/dL, con un buen control glucométrico en los años de seguimiento; en este caso, al igual que con el individuo 2, se presentaron casos de hiperglucemia que oscilaron de 200 a 300 mg/dL e hipoglucemias menores a 50 mg/dL, donde se destaca que hubo un mayor número de estados de hiperglucemia (figura 3).

Discusión

Con el uso cada vez mayor de dispositivos de AG, ha incrementado la comprensión de cómo cambian los niveles de glucosa a lo largo del día y se sabe que su fluctuación puede llegar a ser común (12). Algunas medidas de variabilidad glucémica, como desviación estándar alrededor de la media y porcentaje de CV, son estimadas por dispositivos de AG de forma rutinaria (13). Como antecedente directo, Monnier *et al.*, a partir de un reporte de 376 pacientes con diabetes, demostraron la utilidad y la simplicidad del porcentaje de CV para discernir entre diabetes estable de lábil, a partir del punto de corte de 36% (6). En la diabetes tipo 2, aún no es claro que se pueda utilizar el 36% como punto de corte e igualmente, recordar que este es el límite superior y los objetivos deben ser individualizados. En el presente estudio, a pesar de que se trató un número reducido de sujetos y que solamente se limitó a individuos con diabetes tipo 2 no usuarios de insulina y que no es comparable con el estudio de Monnier *et al.* (6), se demostró la practicidad y la reproducibilidad del porcentaje de CV, lo cual es concordante con las recomendaciones por Lavalle *et al.* (7) de utilizar este instrumento para estimar la VG y la integración para monitoreo glicémico.

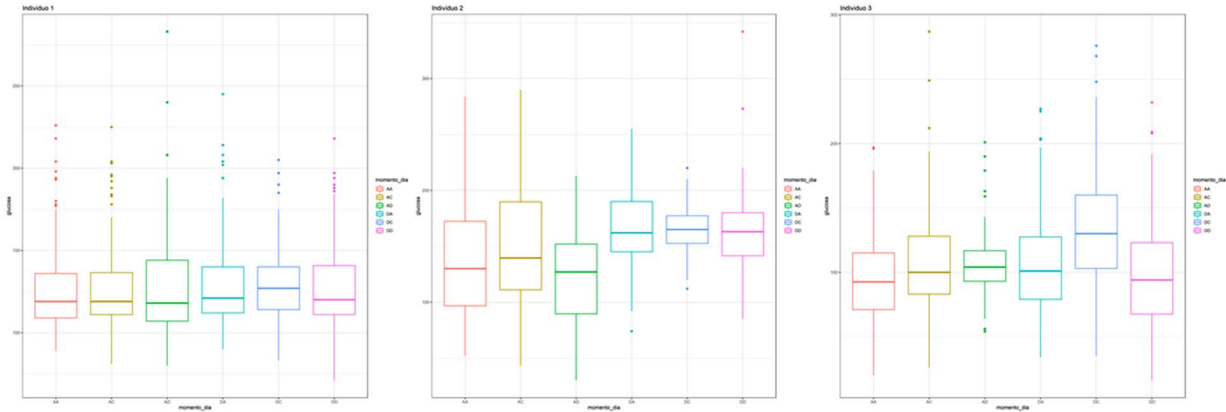


Figura 3. Media glucométrica y dispersión de valores glucométricos por gráfica boxplot e histograma comparativo de glucometrías por frecuencia en los tres individuos

Fuente: elaboración propia.

En este estudio también se encontró que los pacientes con porcentaje de CV alto tuvieron un promedio de glucosa más bajo, un mayor porcentaje de tiempo en hipoglucemia y un tiempo en rango normal superior. Se han propuesto y estudiado muchas otras medidas de la variabilidad de la glucosa, pero estas no se informan ni se utilizan de forma rutinaria (14). El porcentaje de CV y la DE son las medidas más populares para VG para clínicos, investigadores y pacientes, debido a su simplicidad, familiaridad y falta de ambigüedad. La relación del porcentaje de CV con hipoglucemia no es de proporcionalidad directa: si el porcentaje de CV es menor al 25%, el riesgo de hipoglucemia es bajo; sin embargo, si el porcentaje de CV es mayor al 25%, hay relación lineal tanto teórica como empírica con hipoglucemia (15). La correlación del porcentaje de CV con la media de glicemia es débil (16), la media de glucosa está relacionada inversamente al riesgo de hipoglucemia (17) y la DE está moderadamente correlacionada con la media de glicemia, pero con correlación débil al riesgo de hipoglucemia (17). Estas relaciones descritas en la literatura pueden observarse en los resultados encontrados en los sujetos del estudio, también el porcentaje de CV es un indicador adecuado para evaluar la VG media diaria en diabetes tipo 2, al hacerlo de modo independiente a la concentración media de glucosa.

Cada vez se ha ido obteniendo mayor evidencia científica respecto al rol de la VG

en las complicaciones crónicas y la mortalidad (5, 18, 19), este es un concepto novedoso, pero con ciertas limitaciones en situaciones técnicas y disponibilidad (14), sin embargo, hay información suficiente para vincular la VG con la predicción de hipoglucemia (5), incluso, algunos autores la han propuesto como explicación de complicaciones presentes en pacientes que alcanzan metas de HbA1c (20) y, paulatinamente, se ha ido presentando un consenso, donde actualmente es recomendada la evaluación combinada de los resultados en AG o MCG en conjunto con HbA1c para metas de control glicémico en diabetes tipo 2 (21). Como se observa, la VG es una herramienta fundamental para el manejo y el entendimiento de la diabetes. La incorporación de parámetros para evaluar la VG sigue evolucionando (22, 23) y en el presente estudio se observó la relación de la glicemia media y el porcentaje de CV con hipoglucemia, por lo que son elementos que deben integrarse de manera directa al monitoreo de glucosa.

Entre las limitaciones de este estudio se incluye que fue realizado en un solo centro, lo que podría limitar su generalización y se incluyeron sujetos con diabetes tipo 2, con características clínicas heterogéneas, lo que limita la validez externa y su aplicabilidad en otros tipos de diabetes, no obstante, la población incluida en el estudio se considera representativa; al ser un estudio retrospectivo, la calidad de la información

puede verse afectada por el diligenciamiento del control glucométrico, también, debe mencionarse que en dos de tres sujetos hubo pérdida de datos (menor al 10%), requiriéndose ajustes mediante un modelo matemático, donde la verificación fue realizada por, al menos, dos investigadores del estudio que verificaron la obtención de los datos de los registros glucométricos, lo cual pudo disminuir el sesgo de transcripción.

También se debe considerar que no se incluyeron otras medidas de VG, como el promedio de amplitud de excursiones glucémicas (MAGE), el promedio de diferencias diarias (MODD), el rango de riesgo diario promedio (ADRR), la distancia recorrida (DT), el rango intercuartílico (IQR), la desviación absoluta media (MAD) y el cambio de glucosa absoluta media por unidad de tiempo (MAG), además, no se realizaron comparaciones de HbA1c a lo largo del periodo de estudio. Tampoco se consideraron factores como el contenido de la dieta, el ejercicio, el uso de insulina y de antidiabéticos orales, que permitieran ajustar las recomendaciones de manera individualizada, por lo que se requieren estudios prospectivos para corroborar el desempeño de las todas medidas de VG en diabetes tipo 2 y que se consideren los factores influyentes.

Conclusión

La determinación de hipoglicemia es importante como factor pronóstico en el control glucémico de diabetes tipo 2, además, la relación entre VG y riesgo de hipoglicemia es directamente proporcional. En la práctica actual, el objetivo a buscar es disminuir la VG, con un bajo riesgo de hipoglucemia y, finalmente, este estudio corrobora la utilidad de la tecnología en diabetes para disminuir el riesgo de hipoglicemia y mejorar el control glucémico.

Contribución de autores

CEPG y NBB participaron en el desarrollo del anteproyecto, la revisión de la literatura, la recolección de los datos, el análisis de los datos y su composición; AFPP, NJMC y JCCC contribuyeron en la recopilación de los datos, el análisis de los datos y su composición; JSFO y

CEPG contribuyeron en la revisión de la literatura, el análisis de los datos y su composición y CEPG contribuyó en la composición, la supervisión y la orientación de la investigación.

El presente trabajo corresponde a un esfuerzo por hacer investigación de bajo costo y aporta resultados de interés para el contexto local.

Consideraciones éticas

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia en Bogotá D. C., Colombia. En su diseño fueron tenidos en cuenta los requerimientos establecidos en la Declaración de Helsinki, en Fortaleza, Brasil, y de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio Nacional de Salud de Colombia, de manera que se consideró una investigación sin riesgo y se garantizó confidencialidad y reserva de la información recolectada. Todos los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento informado. Ningún registro contenía información sensible sobre identidad de pacientes.

Financiación

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

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de intereses por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

Referencias

- [1] Daly A, Hovorka R. Technology in the management of type 2 diabetes: Present status and future prospects. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(8):1722–32. <https://doi.org/10.1111/dom.14418>
- [2] Bode B, King A, Russell-Jones D, Billings LK. Leveraging advances in diabetes technologies in primary care: a narrative review. *Ann Med.* 2021;53(1):805–16. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1931427>

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

- [3] Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):431–55. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.005>
- [4] Kusunoki Y, Konishi K, Tsunoda T, Koyama H. Significance of Glycemic Variability in Diabetes *Mellitus*. *Intern Med.* 2022;61(3):281–90. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8424-21>
- [5] Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:1–14. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>
- [6] Monnier L, Colette C, Wojtuszczyńska A, Dejager S, Renard E, Molinari N, *et al.* Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:832–8. <https://doi.org/10.2337/dc16-1769>
- [7] Lavallo-González FJ, Antillón-Ferreira C, Flores-Caloca O, Márquez-Rodríguez E, Yépez-Rodríguez AE, De Garza-Hernández N, *et al.* Recomendaciones del uso de monitoreo continuo y evaluación de la variabilidad glucémica en diabetes. *Med Int Mex.* 2020;36:185–98.
- [8] Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C, Battelino T. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(1):75–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00245-X)
- [9] Almutairi N, Hosseinzadeh H, Gopaldasani V. The effectiveness of patient activation intervention on type 2 diabetes *mellitus* glycemic control and self-management behaviors: A systematic review of RCTs. *Prim Care Diabetes.* 2020;14(1):12–20. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.08.009>
- [10] Martínez M, Santamarina J, Pavesi A, Musso C, Umpierrez GE. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):33762313. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002032>
- [11] Gallardo-Rincón H, Cantoral A, Arrieta A, Espinal C, Magnus MH, Palacios C, *et al.* Review: Type 2 diabetes in Latin America and the Caribbean: Regional and country comparison on prevalence, trends, costs and expanded prevention. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(2):352–9. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.10.001>
- [12] Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, *et al.* Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes *mellitus*. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:810–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04205.x>
- [13] Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, *et al.* Recommendations for Standardizing Glucose Reporting and Analysis to Optimize Clinical Decision Making in Diabetes: The Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:198–211. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0051>
- [14] Rodbard D. Glucose Variability: A review of clinical applications and Research Developments. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:S2–5. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0092>
- [15] Rodbard D. Hypo- and Hyperglycemia in Relation to the Mean, Standard Deviation, Coefficient of Variation, and Nature of the Glucose Distribution. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:868–76. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0062>
- [16] Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic Variability. *Postgrad Med.* 2015;123:107–18. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2310>
- [17] Jacobson SJ, Zhang Q, Ph D, Wolka LL. Rate of Hypoglycemia in Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes Can Be Predicted from Glycemic Variability Data. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:1008–12. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0099>

- [18] Ohara M, Kohata Y, Nagaïke H, Koshiibu M, Gima H, Hiromura M. Association of glucose and blood pressure variability on oxidative stress in patients with type 2 diabetes *mellitus* and hypertension: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;1-10. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0425-y>
- [19] Caprnda M, Mesarosova D, Ortega PF, Krahulec B, Egom E, Rodrigo L, *et al.* Glycemic Variability and Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Folia Med (Plovdiv).* 2017;59:270-8. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0048>
- [20] Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications.* 2005;19(3):178-81. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2004.10.001>
- [21] American Association of Diabetes. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(supl. 1):S15-33. <https://doi.org/10.2337/dc21-s002>
- [22] 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;14(3):586-94. <https://doi.org/10.1177/1932296819883032>
- [23] Grant AK, Golden L. Technological Advancements in the Management of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19:163. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1278-3>

Histotal

Colecalciferol 25.000UI
en ampolla bebible

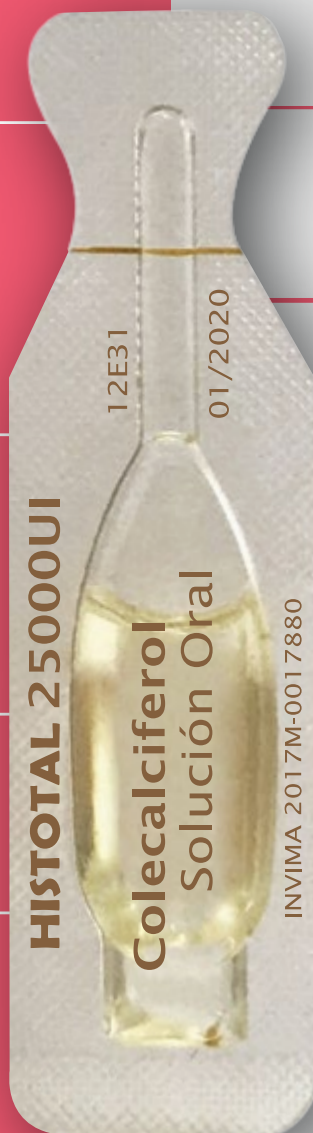


Fácil y cómoda dosificación:
Dosis semanal, quincenal o mensual.

Permite titular la dosis de vitamina D según la necesidad del paciente.

Ampolla bebible en base de aceite de oliva.

Excelente precio.



Agradable sabor a naranja

No contiene gelatina, adecuada para vegetarianos

Ampolla de plástico fabricada con PVC¹ un material reciclable²

Puede tomarse directamente de la ampolla o puede mezclarse con líquidos (tetero, yogurt, jugo etc).

1. Consilient Health Ltd. InVita D3 25,000 IU Oral Solution Summary of Product Characteristics, April 2014.

2 . <http://www.pvc.org/en/p/sustainability> Accessed 21stMay 2014.

Revisión

Fisiopatología y mecanismos de acción del ejercicio en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2

Henry Humberto León-Ariza  ¹, María José Rojas Guardela ¹, Andrés Felipe Coy Barrera ²

¹Departamento de Morfofisiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia

²Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia

Cómo citar: León-Ariza HH, Rojas Guardela MJ, Coy Barrera AF. Fisiopatología y mecanismos de acción del ejercicio en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e790. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.790>

Recibido: 08/Noviembre/2022

Aceptado: 16/Enero/2023

Publicado: 19/Mayo/2023

Resumen

Contexto: en la actualidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) constituye una enfermedad de alta prevalencia en el mundo, se caracteriza por una incapacidad para regular la glucosa plasmática e implica para su desarrollo varias fases, las cuales incluyen la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta pancreáticas.

Los mecanismos biológicos que llevan al desarrollo de la enfermedad implican alteraciones intracelulares en órganos como el músculo esquelético, secundarios a lipotoxicidad y glucotoxicidad, los cuales favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina, adicionalmente, la presencia de estas mismas alteraciones en células beta, que da como resultado la reducción en la producción de insulina.

Objetivo: comprender los mecanismos biológicos de cómo el ejercicio influye tanto en la prevención como manejo de la DMT2.

Metodología: se revisaron artículos en bases de datos electrónicas (últimos diez años) y textos guías de Endocrinología y Fisiología del Ejercicio, con relación a la DMT2 y el ejercicio.


Resultados: el ejercicio físico, tanto de fuerza como de resistencia, ha demostrado mejorar la actividad metabólica muscular, reducir la inflamación sistémica, favorecer la función mitocondrial, modificar la composición corporal y contribuir a la función de las células beta. Al parecer, buena parte de estos efectos son secundarios a la acción endocrina del músculo, pero también al impacto metabólico y energético que el ejercicio implica.

Conclusiones: esta revisión demuestra los mecanismos biológicos de cómo el ejercicio es un pilar clave en la prevención y el tratamiento de la DMT2.

Palabras clave: diabetes *mellitus* tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, ejercicio físico, glucemia, músculo esquelético, mitocondrias, tejido adiposo, insulina, metabolismo, citocinas, entrenamiento de fuerza.

Destacados

- El desarrollo de la resistencia a la insulina está relacionado con glucotoxicidad y lipotoxicidad en el músculo, el tejido adiposo y el hígado.
- La inflamación crónica está relacionada con la resistencia a la insulina y la disfunción de células beta.
- El ejercicio físico mejora la actividad mitocondrial en múltiples tejidos, lo que reduce los procesos de glucotoxicidad y lipotoxicidad.
- El músculo esquelético produce, durante el ejercicio, citocinas con carácter antiinflamatorio, las cuales contribuyen al manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2.

 **Correspondencia:** Henry León Ariza, Universidad de La Sabana, campus del Puente del Común, kilómetro 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía, Cundinamarca, Colombia. Correo-e: henrylear@clinicaunisabana.edu.co

Pathophysiology and mechanisms of action of exercise in the management of type 2 diabetes mellitus

Abstract

Background: Currently, the type 2 diabetes *mellitus* (T2D) is a highly prevalent disease in the world that is characterized by the inability to regulate plasma glucose and involves several phases for its development, including insulin resistance and dysfunction of pancreatic beta cells. The biological mechanisms that lead to the development of the disease involve intracellular alterations in organs such as skeletal muscle, where, triggered by lipotoxicity and glucotoxicity, they condition the development of insulin resistance; and the presence of these same alterations in beta cells that results in reduced insulin production.

Purpose: Understand the biological mechanisms of how exercise prevents aids in the management of type 2 Diabetes *Mellitus*.

Methodology: Electronic articles from databases from the last ten years as well as Endocrinology and Exercise Physiology text guides in relation to type 2 diabetes *mellitus* and exercise were reviewed

Results: Both, strength and endurance physical exercise have shown to improve muscle metabolic activity, reduce systemic inflammation, promote mitochondrial function, modify body composition, and contribute to beta cell function. Apparently, part of these effects are secondary to the endocrine action of the muscle, but also to the metabolic and energetic impact that exercise has.

Conclusions: This review demonstrates the biological mechanism in which the exercise is a key pillar for the prevention and treatment of T2DM

Keywords: Diabetes *Mellitus* Type 2, Insulin Resistance, Obesity, Physical Exercise, Glycemia, Skeletal Muscle, Mitochondria, Adipose Tissue, Insulin, Obesity, Metabolism, Cytokines, Strength Training.

Highlights

- The development of insulin resistance is related to glucotoxicity and lipotoxicity in muscle, adipose tissue, and the liver.
- Chronic inflammation is related to insulin resistance and beta cell dysfunction.
- Physical exercise improves mitochondrial activity in multiple tissues, reducing glucotoxicity and lipotoxicity processes.
- During exercise, the skeletal muscle produces anti-inflammatory cytokines and helps to manage type 2 diabetes mellitus.

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) es una enfermedad caracterizada por una elevación permanente de la glucosa plasmática, se asocia a múltiples complicaciones y requiere de un manejo basado en educación, alimentación, fármacos y un estilo de vida saludable que incluye el ejercicio físico (1). Epidemiológicamente, las cifras de incidencia y prevalencia de la DMT2 son alarmantes, se estima que en 2021 aproximadamente el 10,5% de la población global tenía diabetes (536,6 millones de personas) y que, para 2045, la cifra puede alcanzar el 12,2% (783,2 millones de personas), situación más compleja aún si se tiene en cuenta el alto número de personas diabéticas subdiagnosticadas (2).

Múltiples estudios han demostrado que el ejercicio físico mejora, entre otras, el control

glicémico, el perfil lipídico y la función vascular, además, favorece la sensibilidad a la insulina y, a su vez, reduce la inflamación y los porcentajes de grasa, especialmente visceral (3). Diversos metaanálisis han demostrado que intervenciones centradas en el ejercicio físico son capaces de reducir variables importantes en el seguimiento de la persona con diabetes, como la insulina y la glicemia en ayunas, los índices de resistencia a la insulina y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), entre otros (4).

A pesar de la gran cantidad de evidencia, los mecanismos biológicos que justifican las intervenciones centradas en el ejercicio físico siguen sin ser completamente dilucidados. En este sentido, algunas investigaciones se han centrado en tratar de determinar la mejor intervención en términos de tipo, tiempo e intensidad del ejercicio (5), importantes para la prescripción del ejercicio;

pero en este caso, los objetivos de esta revisión son: actualizar la fisiopatología actual de la resistencia a la insulina y la DMT2 y comprender la fisiología que subyace detrás de las respuestas y las adaptaciones secundarias al ejercicio en la persona diabética. Para el desarrollo de la revisión, se examinaron artículos publicados en los últimos diez años, junto con textos guía de Endocrinología y Fisiología del Ejercicio, donde las bases de datos utilizadas fueron Pubmed, Science Direct y Scopus, y se buscaron las siguientes palabras clave: "diabetes *mellitus* tipo 2", "resistencia a la insulina" y "ejercicio físico", tanto en inglés como en español.

Regulación de la glucosa plasmática

La glucosa plasmática tiene la capacidad de proveer energía a todas las células del cuerpo, además de su importancia en la formación de glicoproteínas y glicolípidos. A pesar de lo anterior, la glucosa plasmática requiere de un control estricto, una disminución aguda de esta puede llevar a la muerte y un aumento crónico es responsable de procesos de glucotoxicidad y producción de productos avanzados de la glicosilación, relacionados en la actualidad con muchas de las complicaciones en la persona diabética (6).

La insulina es una proteína de 5808 Dalton, compuesta por 51 aminoácidos y formada por dos cadenas (alfa y beta), que se produce y se libera en las células beta (β) de los islotes pancreáticos, donde su principal función es la de favorecer el ingreso de glucosa desde el plasma a diversas células, con el objetivo de mantener estables los valores de glicemia (7). La secreción de la insulina está mediada por diversos estímulos que incluyen un aumento en la glicemia, pero también un amplio grupo de señales endocrinas y paracrinas originadas en muchas otras células del cuerpo, incluyendo algunas de los mismos islotes (8).

En la actualidad, se reconoce que la fructosa y los aminoácidos, al tiempo que los estímulos autonómicos de tipo simpático, pero especialmente los parasimpáticos y las hormonas como las incretinas (péptido similar al glucagón (GLP1)

y el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP)) y el glucagón, al parecer favorecen la producción de insulina, al tiempo que otras sustancias, como la leptina y los corticoides, la inhiben (9). Los mecanismos intracelulares que explican el fenómeno de secreción de insulina han sido replanteados recientemente e implican complejas relaciones metabólicas citoplasmáticas y mitocondriales (10).

Luego de recibir múltiples estímulos, la célula beta no solo libera la insulina almacenada en gránulos hacia la circulación portal, sino que también se favorece la transcripción de su gen (INS), ubicado en el cromosoma 11. Algunos factores reguladores de la expresión de dicho gen son: PDX1, MafA y NeuroD1; la traducción da como resultado la pre-proinsulina, que luego de sufrir modificaciones postraduccionales lleva a la forma final de la insulina, además, algunos aspectos propios de la regulación genética son en la actualidad importantes debido al vínculo entre genes y DMT2 (11).

Tras el transporte por el torrente sanguíneo, la insulina se une a los receptores de membranas clásicamente descritas en órganos como el músculo, el hígado y el tejido adiposo, aunque en la actualidad se reconocen los receptores en el endotelio capilar y en múltiples áreas del sistema nervioso, especialmente el hipotálamo (12). El aumento de la insulina plasmática suprime la lipólisis, reduce la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y disminuye la oxidación de lípidos, mientras que en el músculo favorece la captación de glucosa para su almacenamiento u oxidación (13) (figura 1).

Uno de los principales protagonistas en la regulación de la glucosa es el músculo esquelético, el cual tiene la capacidad de cambiar el sustrato energético según esté en estado de ayuno, en estado posprandial o durante el ejercicio, lo que se conoce como flexibilidad metabólica (14). Durante el ayuno, el metabolismo energético muscular utiliza predominantemente grasas, sin embargo, a nivel posprandial, la insulina induce la activación de enzimas que favorecen el metabolismo de la glucosa, aun así, en condiciones fisiológicas en un estado posprandial, hasta un tercio de la glucosa es almacenada en el hígado (15, 16).

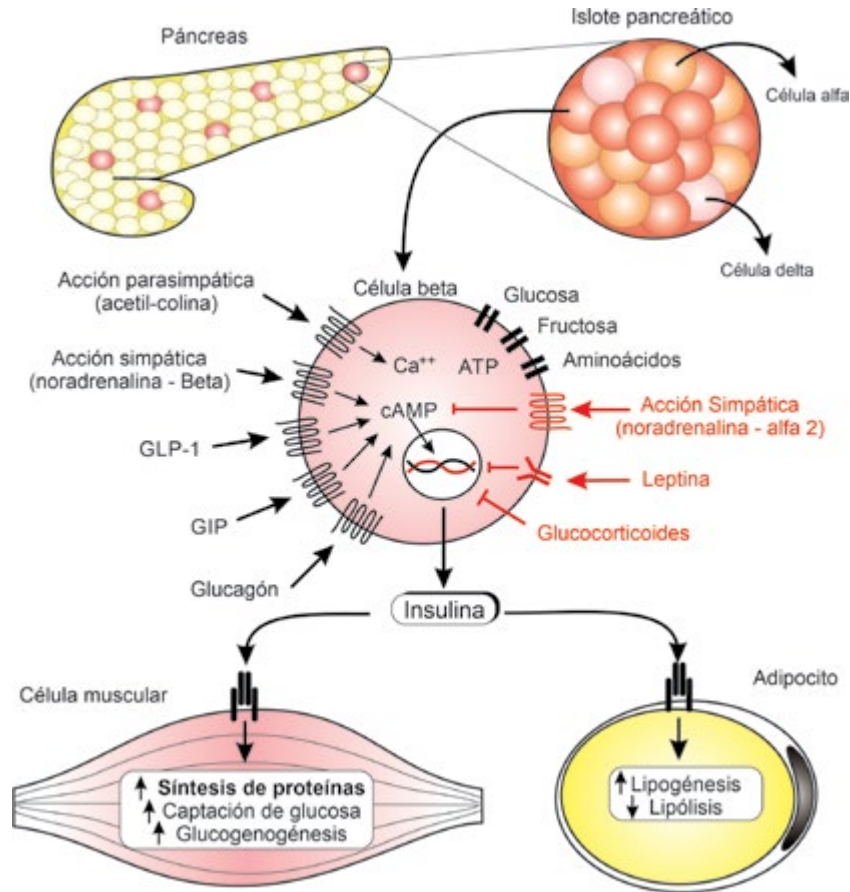


Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos que favorecen (en negro) e inhiben (en rojo) la expresión y la liberación de la insulina

Notas aclaratorias: GLP-1: péptido similar al glucagón, GIP: polipéptido insulinoatrópico dependiente de glucosa y cAMP: AMP cíclico.

Fuente: elaboración propia.

Resistencia a la insulina y desarrollo de la diabetes

La glucosa es un sustrato energético fundamental para la mayoría de las células en el cuerpo humano. En las células dependientes de insulina, la incapacidad para ingresar glucosa constituye un problema en el contexto metabólico que se acompaña de múltiples efectos (17). La resistencia a la insulina (RI) hace referencia a la incapacidad de las células para ingresar glucosa a su interior, aún en presencia de insulina, y en la actualidad la RI es explicada a partir de alteraciones en la unión de la insulina a su receptor, alteraciones del receptor o alteraciones de las vías de señalización intracelulares (18).

El receptor de insulina es una glicoproteína que cuenta con dos subunidades α (135 kDa) y dos β (95 kDa) unidos por un enlace disulfuro; las subunidades α son extracelulares y contienen el dominio de unión a la insulina, mientras que las subunidades β son transmembranales y tienen actividad quinasa sobre los residuos de tirosina (19). Luego de la unión de la insulina, el receptor se fosforila y, a su vez, el sustrato receptor de la insulina (IRS) que desencadena múltiples cascadas de señalización como fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y, a su vez, la proteína quinasa B (Akt), la cual es la responsable de favorecer la translocación de transportadores GLUT4 y la fosforilación de múltiples factores de transcripción (20).

Condiciones patológicas como la obesidad, se acompañan de una elevación de los niveles de ácidos grasos libres junto a citocinas inflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), las cuales están relacionadas con la resistencia a la insulina a nivel hepático y a nivel del músculo esquelético, al favorecer la fosforilación en serinas y treoninas (Ser/Thr kinasa) y no en tirosinas de proteínas como el IRS (21). Aunque el mecanismo exacto que conduce a RI en el músculo esquelético no se conoce con exactitud, una de las teorías más importantes tiene relación con la elevación de la grasa intramiocelular y los metabolitos de ácidos grasos, fenómeno que se conoce como lipotoxicidad (22).

La lipotoxicidad se origina a partir de los ácidos grasos libres (AGL), donde los AGL se convierten en ceramidas en el interior de las células musculares, un proceso mediado por la dihidroceramida desaturasa 1 (DES1). Las

ceramidas son un conjunto de esfingolípidos que reducen la lipólisis, alteran la función mitocondrial, generan estrés en el retículo sarcoplásmico y favorecen la resistencia a la insulina, esto último al inducir la actividad de Ser/Thr kinasa que fosforila en residuos diferentes a la tirosina al IRS (23) (figura 2).

La insulina en el músculo esquelético es responsable de hasta el 80% del almacenamiento de la glucosa posprandial, la resistencia a la insulina no solo limita la entrada de glucosa al músculo, sino que favorece la gluconeogénesis hepática, contribuyendo aún más a la hiperglicemia (24). Este estado de hiperglicemia favorece la secreción de mayores cantidades de insulina, lo que constituye un estado de hiperinsulinemia; condición que recientemente se ha estudiado en el contexto de la inflamación y el desarrollo de cánceres, probablemente por la unión de la insulina a otros receptores como el de factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1 (25).

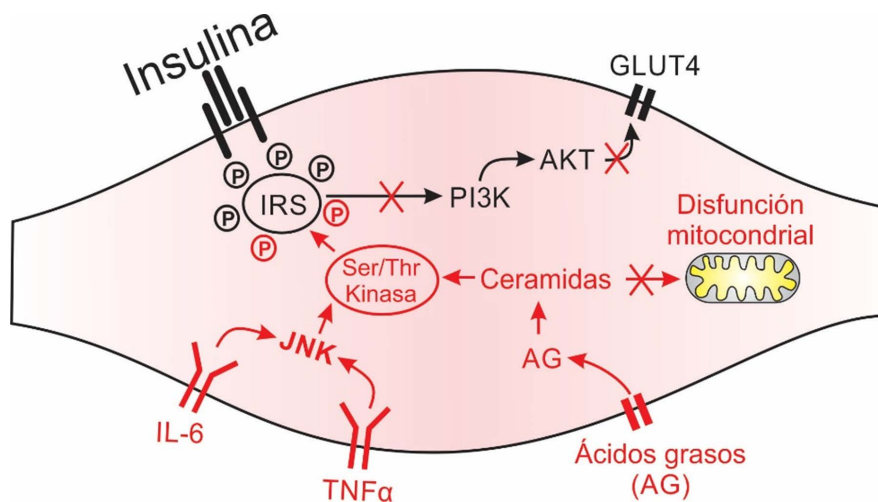


Figura 2. Mecanismos de resistencia a la insulina a nivel muscular, la fosforilación del IRS en residuos de serina/treonina que lleva a una inadecuada translocación de GLUT4
 Notas aclaratorias: JNK: Janus Kinsa, IL-6: interleucina 6, IRS: sustrato receptor de la insulina, PI3K: fosfatidilinositol-3-kinasa y AKT: proteína Kinasa B.

Fuente: elaboración propia.

Disfunción de células beta, papel de la función mitocondrial

Las células beta son responsables de la liberación de la insulina y, como estímulo, la

glucosa al entrar a la célula da paso a la glucólisis, siendo el resultado final: piruvato, dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y adenosín trifosfato (ATP). En la célula beta, el aumento de ATP citoplasmático produce el cierre de canales

de potasio, llevando a la despolarización de membrana, la entrada de calcio y la secreción de la insulina almacenada en gránulos (10).

En la persona con RI, la entrada masiva de glucosa a la célula beta lleva a un estado de glucotoxicidad, caracterizado, entre otras, por una mayor expresión de proteínas de interacción de la tiorredoxina (TXNIP), estas TXNIP llevan a la reducción de tiorredoxinas, las cuales son proteínas antioxidantes; el resultado entonces de la glucotoxicidad es una mayor elevación de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales están relacionadas con efectos antiproliferativos y proapoptóticos en la célula beta (26).

Por otro lado, el aumento de NADH junto con ROS secundarios, en la persona resistente a la insulina y diabética, han sido relacionados con alteraciones en los procesos de expresión de genes nucleares (Pdx1, MafA, Nkx6 y Nkx2.2) (15) y genes mitocondriales, lo que relaciona la disfunción mitocondrial con la patogénesis de la DMT2 (27). Adicional a todo esto, los ácidos grasos no esterificados (malonil-CoA y acil-CoA) que condujeron a la RI, también afectan la función de la célula beta por medio de la apoptosis inducida por ácidos grasos, a la disminución

de la transcripción del gen de la insulina y la formación de ROS (28). Por último, el proceso inflamatorio crónico junto con las citocinas, como la IL-1, también son responsables de favorecer la apoptosis de células beta (29).

Uno de los aspectos más interesantes estudiados en el contexto de la RI y la alteración de células beta es la disfunción mitocondrial, un término amplio que engloba los defectos en la biogénesis, el número, la morfología y la dinámica mitocondrial que conduce a cambios en el metabolismo energético celular (30). En biopsias del músculo esquelético, tomadas de personas con DMT2 y obesos, se encontró que estos tenían mitocondrias de menor tamaño y menor cantidad en comparación con pacientes delgados y sanos (31).

El deterioro mitocondrial conduce a una pobre oxidación de ácidos grasos y, como consecuencia, aumenta el diacilglicerol y acil-CoA graso, relacionados con la RI en células como el rhabdomiocito (16) y, en células beta, la pérdida de la función mitocondrial está asociada a un mayor desarrollo de lipotoxicidad y glucotoxicidad, responsables de la pérdida de funcionalidad (27) (figura 3).

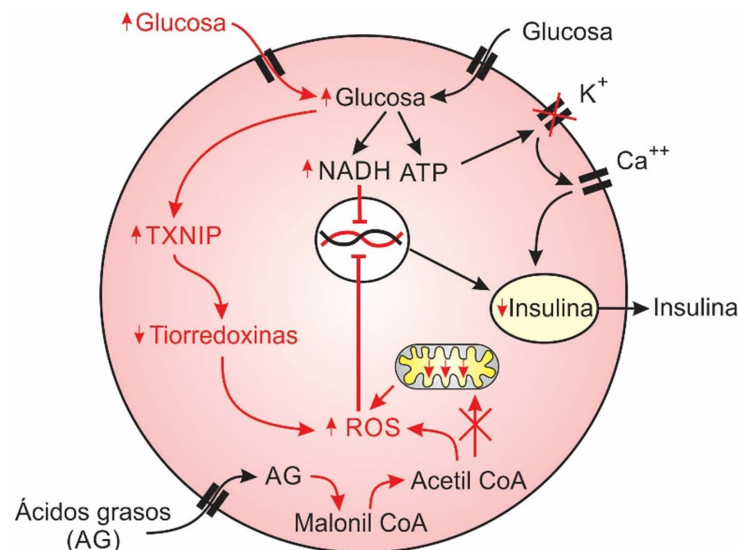


Figura 3. Mecanismos de disfunción de la célula beta pancreática

Notas aclaratorias: en rojo están los mecanismos de glucotoxicidad y lipotoxicidad que llevan a la disfunción de la célula beta, TXNIP: proteínas de interacción de la tiorredoxina y ROS: especies reactivas de oxígeno.

Fuente: elaboración propia.

Ejercicio físico y diabetes

Desde hace mucho tiempo se sabe que el ejercicio físico es fundamental para el control de la glicemia en la persona diabética (32), a pesar de esto, los mecanismos mediante los cuales el ejercicio ejerce su acción parecen aislados y poco relacionados, los cuales convergen en el hecho de que, incluso, una sola sesión de ejercicios produce cambios en la expresión de los genes sin alterar su secuencia y estos cambios son secundarios a la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y la regulación de la expresión vía micro ARN (miRNAs) (33).

La DMT2 se acompaña de un proceso inflamatorio crónico, donde se encuentran elevados de forma patológica las citocinas como: proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina (IL-6), entre otras. El origen de estas son células del sistema inmune, pero también en condiciones como la obesidad, los adipocitos contribuyen de forma significativa en su producción (34).

El ejercicio físico es reconocido por su potencial efecto en la regulación de la inflamación, lo que significa que en condiciones de enfermedad crónica tiene un papel antiinflamatorio (35), el músculo en respuesta al ejercicio lleva a la producción de la interleucina 10 (IL-10) y del antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1ra), que son citocinas antiinflamatorias que han demostrado limitar el daño de las células beta (36). Buena parte de este efecto está dado por el papel endocrino del músculo esquelético, el cual produce múltiples citocinas llamadas miocinas con papel inmunomodulador (37).

De estas miocinas producidas durante el ejercicio, la IL-6 ha sido ampliamente estudiada, pues se aumenta de forma considerable en actividades de resistencia, desempeñando múltiples funciones en la regulación metabólica e inflamatoria y está asociada al ejercicio (38), la IL-6 requiere, para que exista un proceso inflamatorio, de la presencia de su receptor soluble (sIL-6R), el cual es producido por células activas del sistema inmune (39). La IL-6 podría ser fundamental para procesos fisiológicos, como la reducción de la grasa visceral asociada al ejercicio (40) y la proliferación de las células beta,

previniendo su apoptosis, al tiempo que aumenta la secreción de incretinas como el GLP-1 en células L intestinales (5).

Por otro lado, se ha encontrado que las personas diabéticas almacenan en mayor proporción grasa visceral en comparación con la subcutánea (41) y también poseen una mayor sarcopenia (42), dado lo anterior, miocinas como la irisina, la apelina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la miostatina, el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), la IL-6 y la IL-15, pueden favorecer a la disminución de la grasa visceral (43), asimismo, otras miocinas como la IL-4, la IL6, IL-7 y la IL-15 regulan el crecimiento y el mantenimiento del músculo esquelético (37).

En la actualidad, existe una creciente evidencia del papel de las miocinas y otras citocinas producidas por el hígado (hepatocinas) en la reducción del apetito, el aumento del efecto termogénico de la grasa parda, una mayor liberación de insulina y la regeneración de las células beta (44).

En relación con el tipo de ejercicio, no existe un consenso sobre la mejor estrategia, algunos estudios han demostrado que en personas/pacientes que viven con diabetes tipo 2, el entrenamiento de fuerza reduce aproximadamente el 0,6% de la HbA1c; por otro lado, el ejercicio aeróbico llevó a una reducción de la hemoglobina glicosilada en un 0,32%, pero adicionalmente, una reducción en el índice de masa corporal (IMC), un mayor consumo de oxígeno máximo (VO₂max) y, por lo tanto, una mejor condición física y una reducción del riesgo cardiovascular y la mortalidad (45).

A pesar de que con ejercicios de fuerza y resistencia es posible disminuir los niveles de glucosa plasmática en ayunas hasta en un 9,37 mg/dl, al combinar ambas modalidades de ejercicio se logró una reducción tres veces más en la HbA1c, en comparación con la fuerza o la resistencia solas. Tras 6-8 semanas de entrenamiento de fuerza, se puede evidenciar la mejoría en los valores de glucosa e insulina a través de pruebas de laboratorio. Al continuar con la progresión y la intensidad del ejercicio tras tres meses, se mejora la función de las células beta pancreáticas en

personas con DMT2, incluso tras 12 semanas en personas con diabetes *mellitus* y obesidad, cuyas células beta pancreáticas permanecen con función residual (46, 47).

En resumen, se recomienda que las personas con DMT2 tengan un programa adecuado de entrenamiento que incluya ambas modalidades de entrenamiento, con el objetivo de alcanzar un adecuado control metabólico a largo plazo. Para la prescripción, se debe tener cuenta la frecuencia, la intensidad y la duración adaptada a cada persona según su condición y gustos personales.

Metabolismo muscular de la glucosa

Durante el ejercicio físico, la célula muscular esquelética requiere de cantidades adicionales de sustratos como ácidos grasos y glucosa, los cuales pueden tomar del interior de la célula (glucógeno y triglicéridos intracelulares) o de sustratos almacenados en órganos como el tejido adiposo y el hígado, esto para satisfacer las demandas energéticas que pueden llegar a ser cien veces superiores al reposo (48).

En el caso de la glucosa, el músculo no solo aumenta la sensibilidad a la insulina, sino que además genera una mayor activación de vías como el sustrato de Akt (AS160), que favorece la translocación de GLUT4, una mayor actividad de enzimas como glucógeno sintasa y piruvato

deshidrogenasa (49), adicionalmente, de forma reciente se ha encontrado que el aumento de la temperatura y la deformación mecánica muscular aumentan aún más el transporte de glucosa mediado por GLUT4 (50), esto se traduce en una reducción de la glucosa plasmática que se mantiene en el tiempo y es benéfica para la persona diabética.

En el caso de las grasas como fuente de energía, el ejercicio físico (especialmente de resistencia) aumenta la oxidación de estas y la concentración de perilipinas, proteínas asociadas a los depósitos de grasa, donde hace que estas sean utilizadas como fuente de energía, reduciendo el desarrollo de ceramidas y evitando la resistencia a la insulina, otras adaptaciones incluso incluyen una reducción de los depósitos de grasa y una mayor síntesis de lipasas (51). Algunas intensidades de ejercicio, como el de moderada intensidad, podrían ser mejor que los de alta intensidad, al parecer por el mayor uso de lípidos intracelulares (52).

La irisina es una miocina producida por el ejercicio a partir del clivaje de la fibronectina tipo III con 5 dominios (FNDC5), la cual se ha propuesto como una hormona que favorece la proliferación y la regeneración de la célula beta pancreática, esto a partir de la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (p38 MAPK) y la activación de la señal extracelular relacionada con quinasa (ERK), que promueve el incremento de betatrofina (53) (figura 4).

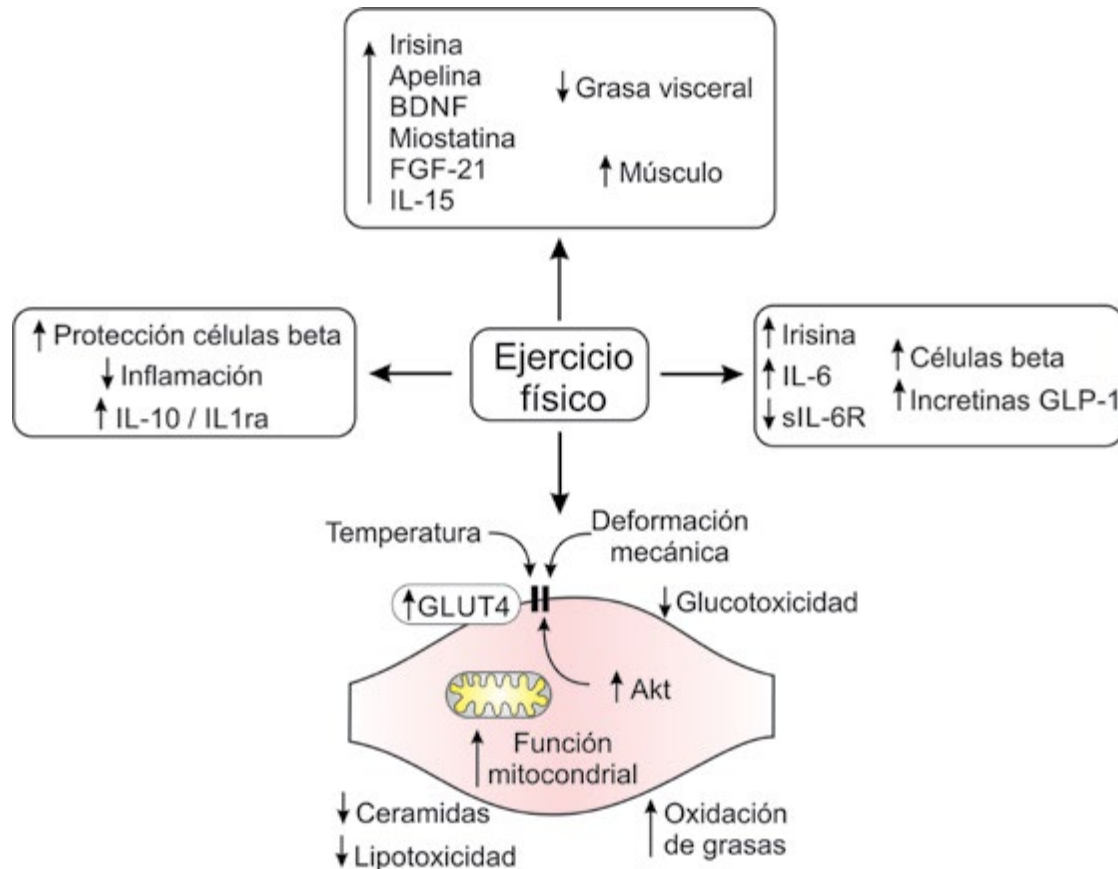


Figura 4. Mecanismos propuestos mediante los cuales el ejercicio físico contribuye al tratamiento de la diabetes

Fuente: elaboración propia.

Conclusión

La RI y su progresión a DMT2 se presentan como el resultado final de cambios a nivel metabólico en tejidos importantes para la regulación de la glucosa como el músculo, el tejido adiposo y el hígado. En la actualidad, se sabe que los procesos de lipotoxicidad, asociados a obesidad y disfunción del tejido adiposo, junto a la glucotoxicidad originada por una excesiva acumulación en el interior de las células, alteran la actividad mitocondrial. Esta toxicidad lleva a una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y generan cambios en la fosforilación de proteínas en vías de señalización celular clave para el almacenamiento y la utilización de la glucosa como fuente de energía.

Por otro lado, la inflamación crónica de bajo grado que se acompaña de altas cantidades de

citocinas inflamatorias contribuye no solo a la resistencia a la insulina, sino también al desarrollo de la disfunción de la célula beta.

Durante el ejercicio físico, órganos como el músculo esquelético consumen grandes cantidades de glucosa y ácidos grasos para la producción de energía, lo que reduce de forma inicial la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, también el ejercicio es responsable de mejorar la función mitocondrial, no solo en el músculo mismo, sino en células como las células beta pancreáticas.

Finalmente, el ejercicio físico reduce el proceso inflamatorio al favorecer la producción de citocinas (miocinas) con múltiples funciones, que incluyen la reducción de la grasa visceral, la mejora de la masa muscular, la producción de hormonas como el GLP-1 y la mejor función de las células beta.

Declaración de fuentes de financiación

El presente artículo de revisión no recibió financiamiento de ninguna clase.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés referente al presente artículo.

Referencias

- [1] Blonde L, Umpierrez GE, McGill JB, Reddy SS, Berga SL, Bush M, *et al.* American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes *Mellitus* Comprehensive Care Plan–2022 Update. *Endocr Pract.* 2022 oct;28(10):923–1049. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>
- [2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 en.;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [3] Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2017 jul. 1;84(7 supl. 1):S15–21. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s1.03>
- [4] Nery C, De Moraes SR, Novaes KA, Bezerra MA, Silveira PV, Lemos A. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes *mellitus*: a meta-analysis. *Braz J Phys Ther.* 2017 nov. 1;21(6):400–15. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.06.004>
- [5] Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: Focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol.* 2016 febr.;94(2):146–50. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.101>
- [6] Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes *mellitus*: a review. *Mol Med.* 2018 nov. 23;24(1):59. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0060-3>
- [7] Weiss M, Steiner DF, Philipson LH, Feingold K, Anawalt B, Blackman M, *et al.* Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure–Activity Relationships. En: *Endotext.* South Dartmouth, Maryland, Estados Unidos: MDTText.com, Inc.; 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905258/>
- [8] Henquin JC. Paracrine and autocrine control of insulin secretion in human islets: evidence and pending questions. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 en. 1;320(1):E78–86. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00485.2020>
- [9] Henquin JC. Non-glucose modulators of insulin secretion in healthy humans: (dis)similarities between islet and in vivo studies. *Metabolism.* 2021 sept.;122:154821. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154821>
- [10] Merrins MJ, Corkey BE, Kibbey RG, Prentki M. Metabolic cycles and signals for insulin secretion. *Cell Metab.* 2022 jul. 5;34(7):947–68. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.06.003>
- [11] Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2018 jul. 1;217(7):2273–89. <https://doi.org/10.1083/jcb.201802095>
- [12] Posner BI. Insulin Signalling: The Inside Story. *Can J Diabetes.* 2017 febr. 1;41(1):108–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.07.002>
- [13] Dimitriadis G, Mitron P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 ag.;93(supl. 1):S52–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70014-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70014-6)
- [14] Smith RL, Soeters MR, Wüst RC, Houtkooper RH. Metabolic Flexibility as an

- Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev.* 2018;39(4):489–517. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00211>
- [15] Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(9):81. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1196-4>
- [16] Abdul-Ghani MA, Defronzo RA. Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010;476279. <https://doi.org/10.1155/2010/476279>
- [17] Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019 jun. 1;234(6):8152–61. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [18] Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, Strisciuglio T, Barbato E, Morisco C. Modulation of Insulin Sensitivity by Exercise Training: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021 abr. 1;14(2):256–70. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10057-w>
- [19] Kasuga M. Structure and function of the insulin receptor—a personal perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2019;95(10):581–9. <https://doi.org/10.2183/pjab.95.039>
- [20] Akhtar A, Sah SP. Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer’s disease. *Neurochem Int.* 2020 my.;135:104707. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104707>
- [21] Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(7):360–9. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2011.05.004>
- [22] Savage DB, Watson L, Carr K, Adams C, Brage S, Chatterjee KK, *et al.* Accumulation of saturated intramyocellular lipid is associated with insulin resistance. *J Lipid Res.* 2019;60(7):1323–32. <https://doi.org/10.1194/jlr.M091942>
- [23] Hammerschmidt P, Brüning JC. Contribution of specific ceramides to obesity-associated metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2022 ag. 5;79(8):395. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04401-3>
- [24] Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake Didactic Synopsis Major teaching points. *Compr Physiol.* 2020;10:785–809. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190029>
- [25] Zhang AM, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J.* 2021 my. 1;45(3):285–311. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>
- [26] Basnet R, Basnet TB, Basnet BB, Khadka S. Overview on thioredoxin-interacting protein (TXNIP): a potential target for diabetes intervention. *Curr Drug Targets.* 2022 mzo. 4;23(7):761–7. <https://doi.org/10.2174/1389450123666220303092324>
- [27] Mulder H. Transcribing β -cell mitochondria in health and disease. *Mol Metab.* 2017 my. 31;6(9):1040–51. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.05.014>
- [28] Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2010 febr. 15;12(4):537–77. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2531>
- [29] Usmani-Brown S, Perdigoto AL, Lavoie N, Clark P, Korah M, Rui J, *et al.* β cell responses to inflammation. *Mol Metab.* 2019 sept. 1;27S(supl.):S104–13. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.013>
- [30] Wada J, Nakatsuka A. Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial Dysfunction in Diabetes. *Acta Med Okayama.* 2016;70(3):151–8.
- [31] Kwak SH, Park KS, Lee KU, Lee HK. Mitochondrial metabolism and diabetes. *J Diabetes Investig.* 2010 oct. 19;1(5):161–9. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00047.x>

- [32] Creviston T, Quinn L. Exercise and physical activity in the treatment of type 2 diabetes. *Nurs Clin North Am.* 2001 jun.;36(2):243–71. [https://doi.org/10.1016/S0029-6465\(22\)02547-6](https://doi.org/10.1016/S0029-6465(22)02547-6)
- [33] Widmann M, Nieß AM, Munz B. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. *Sports Med.* 2019 abr.;49(4):509–23. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01070-4>
- [34] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes *mellitus* and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013 jun.;13(3):435–44. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y>
- [35] Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 oct. 1;1866(10):165823. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>
- [36] Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2017 ag. 1;47(8):600–11. <https://doi.org/10.1111/eci.12781>
- [37] León-Ariza HH, Mendoza-Navarrete MP, Maldonado-Arango MI, Botero-Rosas DA. A systematic review of “myokines and metabolic regulation”. *Apunts Medicina de l’Esport.* 2018 oct. 1;53(200):155–62. <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2018.09.003>
- [38] Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6–33.
- [39] León-Ariza HH, Botero-Rosas DA, Ace-ro-Mondragón EJ, Reyes-Cruz D. Soluble interleukin-6 receptor in young adults and its relationship with body composition and autonomic nervous system. *Physiol Rep.* 2019 dic. 1;7(24):e14315. <https://doi.org/10.14814/phy2.14315>
- [40] Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, Legaard GE, Dorph E, Larsen MK, *et al.* Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab.* 2019 abr. 2;29(4):844–55.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007-6 p>
- [41] Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, Mahmud M, Kelly C, Sellwood J, *et al.* Ectopic and Visceral Fat Deposition in Lean and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2016 jul. 5;68(1):53–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.597>
- [42] Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes *Mellitus*: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients.* 2021 en. 1;13(1):1–18. <https://doi.org/10.3390/nu13010183>
- [43] Bajer B, Vlcek M, Galusova A, Imrich R, Penesova A. Exercise associated hormonal signals as powerful determinants of an effective fat mass loss. *Endocr Regul.* 2015;49(3):151–63. https://doi.org/10.4149/endo_2015_03_151
- [44] Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients.* 2020 jun. 1;12(6):1899. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>
- [45] Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Parkkari J, *et al.* Effect of Long-Term Endurance and Strength Training on Metabolic Control and Arterial Elasticity in Patients With Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Am J Cardiol.* 2009 abr. 1;103(7):972–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.026>
- [46] Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014 abr.;44(4):487–99. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0128-8>

- [47] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, *et al.* Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc.* 2022 feb. 1;54(2):353–68. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002800>
- [48] Murphy RM, Watt MJ, Febbraio MA. Metabolic communication during exercise. *Nat Metab.* 2020 sept. 1;2(9):805–16. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0258-x>
- [49] Consitt LA, Dudley C, Saxena G. Impact of Endurance and Resistance Training on Skeletal Muscle Glucose Metabolism in Older Adults. *Nutrients.* 2019 nov. 1;11(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112636>
- [50] Richter EA. Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 febr. 1;320(2):E240–3. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00503.2020>
- [51] Zacharewicz E, Hesselink MK, Schrauwen P. Exercise counteracts lipotoxicity by improving lipid turnover and lipid droplet quality. *J Intern Med.* 2018 nov. 1;284(5):505–18. <https://doi.org/10.1111/joim.12729>
- [52] McGarrah RW, Slentz CA, Kraus WE. The Effect of Vigorous- Versus Moderate-Intensity Aerobic Exercise on Insulin Action. *Curr Cardiol Rep.* 2016 dic.;18(12):117. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0797-7>
- [53] De Sousa RA, Improtá-Caria AC, Cassilhas RC. Effects of physical exercise on memory in type 2 diabetes: a brief review. *Metab Brain Dis.* 2021;36:1559–63. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00752-1>



Que la diabetes no detenga la pasión por vivir

Nutrición especializada para personas con diabetes o hiperglucemia y desnutrición que no logren cubrir sus requerimientos nutricionales con una alimentación normal.**

- Sin adición de azúcar (sacarosa), para favorecer el control metabólico.¹⁻⁴
- 15 g de proteína por porción, con proteína de suero de leche como única fuente proteica, que apoya el mantenimiento de la masa muscular.^{5,6}
- Micronutrición especializada que favorece la cicatrización y fortalece el sistema inmune.⁷⁻⁸



Registro sanitario INVIMA RSAD02188214.

Categoría MIPRES 1401



Consulte a su médico o nutricionista



**Proteína de suero de leche.






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

Bibliografía: 1) American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. Diabetes Care. 2008;31(Suppl 1):S11-66. 2) Miller M, et al.: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:2292-333. 3) Association AD 4. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41(Supl 1):538-50. 4) Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 de la Asociación Americana de Diabetes. Disponible en https://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2020/12/09/44_Supplement_1.DC12_cronicas. 1. a ed. Bogotá: Distribuna; 2020. 5) Joshua S. Carson; et al. Total Burn Care, Page: 287-300. ;2018. 6) Ferri A, et al. Mediators Inflamm.2017;7821672. 7) Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S. Zinc and glyemic control: a meta-analysis of randomized placebo controlled supplementation trials in humans. J Trace Elem Med Biol. 2013;27(2):137-42. 8) Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. Mar. 2013;7(1):31-52.

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

Revisión

Acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides en insuficiencia renal crónica y falla cardiaca

Yesid Camilo Hurtado Amézquita ¹, Laura Rocío Rodríguez Paéz ¹, Henry Tovar Cortés ^{1, 2},
Carlos Arturo Révérend Lizcano ¹

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

²Hospital San José, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Hurtado Amézquita YC, Rodríguez Paéz LR, Tovar Cortés H, Révérend Lizcano CA. Acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides en insuficiencia renal crónica y falla cardiaca. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e788. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.788>

Recibido: 05/Noviembre/2022

Aceptado: 17/Enero/2023

Publicado: 07/Junio/2023

Resumen

Contexto: el papel de la aldosterona y el de su receptor son motivos de investigación y aprendizaje continuo por su impacto en condiciones patológicas, en especial cardíacas y renales.

Objetivo: realizar una revisión narrativa acerca del efecto renal y cardíaco de la aldosterona junto a su receptor y describir la evidencia disponible en estudios clínicos de los medicamentos que tienen como objetivo terapéutico.

Metodología: para responder a las preguntas: ¿cuáles son los efectos cardíacos y renales de la activación del receptor de aldosterona en condiciones patológicas? y ¿qué estrategias terapéuticas implementadas se han utilizado en estudios aleatorizados? Se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed con las palabras clave y los términos Mesh relacionados.


Resultados: esta revisión presenta una gran variedad de mecanismos de acción alternativos de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides y su relación con respecto a otros receptores, marcando su acción genómica y no genómica, que llevan finalmente a promover la inflamación y la fibrosis a nivel cardíaco y renal. Por último, se realiza un resumen de los estudios fase II y III de antagonistas de la aldosterona.

Conclusiones: la aldosterona es una hormona de gran relevancia por su acción en el riñón y el corazón desde su desarrollo y el receptor de mineralocorticoides se revela como un objetivo terapéutico, en el que los medicamentos mejorados se destacan por ser más específicos y por tener menos efectos adversos.

Palabras clave: aldosterona, mineralocorticoides, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, espironolactona, eplerenona, finerenona.

Destacados

- La enfermedad cardiovascular y, particularmente, la enfermedad renal crónica, continúa incrementando la mortalidad a nivel global, incluso antes de requerir una terapia de soporte.
- A pesar de contar con un amplio arsenal terapéutico estándar, el riesgo residual de progresión de la enfermedad renal y de eventos cardiovasculares sigue siendo elevado.
- Está demostrada la interconexión riñón-corazón, la cual se establece como blanco terapéutico para disminuir eventos cardiovasculares.
- Existen nuevas estrategias farmacológicas con resultados prometedores en cuanto a desenlaces renales y cardiovasculares, como lo son los antagonistas del receptor de aldosterona no esteroideos.

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

Aldosterone and mineralocorticoid receptor action in chronic renal failure and heart failure

Abstract

Background: The role of aldosterone and its receptor is the subject of continuous research and learning, due to its impact on pathological conditions, especially cardiac and renal conditions.

Purpose: Realize a narrative review about the renal and cardiac effect of aldosterone together with its receptor and describe the available evidence in clinical studies of drugs that have aldosterone and its receptor as a therapeutic target.

Methodology: In order to answer the question what are the cardiac and renal effects of aldosterone receptor activation in pathological conditions? In addition to, what implemented therapeutic strategies in randomized studies have used? A search we made in the Pubmed database with the keywords and the related Mesh terms.

Results: This review presents a wide variety of alternative action mechanisms of aldosterone and mineralocorticoid receptor and their relationship with other receptors, marking their genomic and non-genomic action, which ultimately lead to promoting inflammation and fibrosis at the cardiac level and renal. Finally, a summary of the phase II and phase III studies of aldosterone antagonists was included and discussed.

Conclusions: Aldosterone is a hormone of great relevance for its action on kidney and heart since its development, the mineralocorticoid receptor revealed as a therapeutic target in which improved drugs stand out for being more specific and for having fewer adverse effects

Keywords: aldosterone, mineralocorticoids, heart failure, renal Insufficiency, spironolactone, eplerenone, finerenone

Highlights

- Cardiovascular disease, and particularly chronic kidney disease, continues to increase mortality globally, even before requiring supportive therapy.
- Despite having a broad standard therapeutic arsenal, the residual risk of kidney disease progression and cardiovascular events remains high.
- The kidney-heart interconnection has been demonstrated, establishing itself as therapeutic targets to reduce cardiovascular events.
- There are new pharmacological strategies with promising results in terms of renal and cardiovascular outcomes, such as non-steroidal aldosterone receptor antagonists.

Introducción

La diabetes *mellitus* es la principal causa de enfermedad renal crónica en el mundo, estos pacientes usualmente mueren de causas cardiovasculares (1), incluso antes de requerir una terapia de reemplazo renal.

A pesar de contar con la terapia estándar, el riesgo residual de progresión de la enfermedad renal y de los eventos cardiovasculares sigue siendo elevado, por lo que en los últimos años, la búsqueda constante de nuevos objetivos terapéuticos ha sido primordial, no solo para la enfermedad renal diabética, sino para otras causas de enfermedad renal crónica, e incluso, ante la cada vez más estudiada interconexión riñón-corazón, en pacientes con síndrome cardiorrenal y falla cardiaca.

Una de las nuevas estrategias que ha captado la atención por sus resultados prometedores en

cuanto a desenlaces renales y cardiovasculares son los antagonistas del receptor de aldosterona no esteroideos, por lo que a través de esta revisión narrativa, nos propusimos resolver las siguientes preguntas: ¿cuáles son los efectos cardiacos y renales de la activación del receptor de aldosterona en condiciones patológicas? y ¿qué estrategias terapéuticas implementadas se han utilizado en estudios aleatorizados?

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de artículos publicados entre 1999 y 2022, en los que se relacionaron las siguientes palabras clave: aldosterona, antagonistas de la aldosterona, receptor de aldosterona, mineralocorticoide y bloqueador de aldosterona. Además, se utilizaron como criterios de inclusión que los artículos estuvieran escritos en inglés, que incluyeran estudios aleatorizados,

aspectos moleculares asociados con la acción de la aldosterona y las vías de señalización asociadas a los mineralocorticoides y su receptor, así como la acción de antagonistas. El criterio de exclusión fue que los artículos estuvieran escritos en idiomas diferentes al inglés, fueran cartas al editor o comunicaciones breves. Finalmente, se seleccionaron los artículos con los cuales se construyó esta revisión.

Resultados

A continuación, se presenta la construcción de la revisión narrativa.

La aldosterona

La aldosterona es una hormona sintetizada en la zona glomerular de la corteza de la glándula suprarrenal y es fundamental para la regulación del volumen intravascular y la presión arterial, normalmente se activa en respuesta a la disminución del volumen intravascular, así como con la reducción de la ingesta de sodio o un aumento en el potasio sanguíneo (2). Desde el punto de vista funcional, esta hormona presenta acciones tanto genómicas como no genómicas (3). En las primeras, se une al receptor de mineralocorticoides en la nefrona distal y forma un complejo que activa los elementos de respuesta a glucocorticoides, con el fin de actuar como factor de transcripción para la activación de diversos genes, esto aumenta la expresión del canal de sodio epitelial y de la bomba Na K ATPasa, estimula el cotransportador de sodio y cloro y aumenta la reabsorción de sodio, cloro y la excreción de potasio (3, 4).

Otro mecanismo de acción lo realiza aumentando la pendrina en células intercaladas, estimulando la reabsorción de cloro e inhibiendo la secreción de potasio (4). Respecto a sus

acciones no genómicas, las cuales cada vez han sido más estudiadas, se sabe que la acción hormonal no solo se da a nivel citoplasmático, sino que existen proteínas que anclan al receptor mineralocorticoide a la membrana plasmática, tales como la estriatina y la caveolina, por lo que activan diversas vías moleculares, tales como las acopladas a receptores de proteína G y tirosina quinasa, propias de los factores de crecimiento (EGFR, PDGFR e IGF1R), al igual que el receptor AT1. Entre estas vías tenemos la PI3K/AKT/mTOR, MAP quinasa, SCR, ERK1/2, las cuales finalmente conducen a la activación de diferentes acciones a nivel renal y cardiovascular (3).

Receptor de mineralocorticoides

El receptor de mineralocorticoide puede ser activado por aldosterona, cortisol e incluso ser activado por estrés oxidativo (1). Aún con aldosterona normal, una sobreexpresión de los receptores de mineralocorticoides, aumenta las células T CD8, activa las células dendríticas y transforma los linfocitos T CD4 en células T helper 17 y activa los linfocitos B y los macrófagos, aumentando las citoquinas pro inflamatorias como IL-1 β , IL-6 y sustancias que favorecen la fibrosis como TGF- β , la fibronectina y la osteopontina (5), lo que aumenta la actividad del inflamosoma 3 (NLRP3), con lo cual también se ha asociado a inducción de especies reactivas de oxígeno por la actividad de la NADPH oxidasa (4), la cual contribuye a la mortalidad cardiovascular y la enfermedad coronaria (4).

Esto muestra la complejidad de este receptor, ya que no solo es estimulado por la aldosterona, sino también por otras hormonas esteroideas como el cortisol o por otros ligandos como el RAC 1 (*ras-related C3 botulinum substrate*), lo que evidencia la promiscuidad en sus uniones (3, 6).

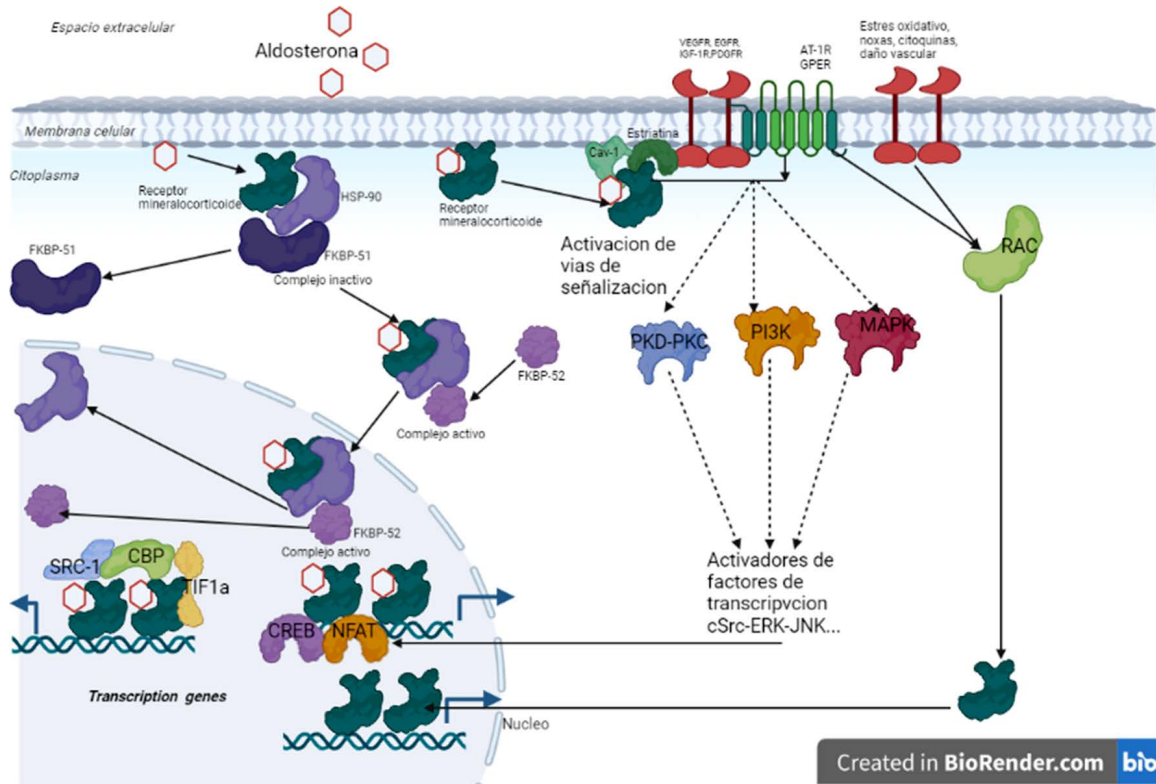


Figura 1. La vía canónica de la acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides (RM) hacen parte de un complejo citoplasmático junto con la proteína de choque térmico (Hsp90) y la proteína de 51KDa de unión a la inmunofilina FK506 (FKBP51)

Fuente: elaboración propia.

En la figura 1 se puede observar que, una vez que la aldosterona se une al complejo, FKBP51, es sustituida por FKBP52, una proteína de la misma familia. La unión de FKBP52 facilita la traslocación del complejo desde el citoplasma al núcleo, donde las proteínas Hsp90 y FKBP52 se disocian del complejo y dos dímeros de receptor-aldosterona se unen a sus correspondientes elementos de respuesta en el ADN, donde la actividad transcripcional es regulada, la cual se da por la unión con otras proteínas, como el coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1), la proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP (CREB), el factor intermediario de la transcripción 1a (TIF1a) y el factor nuclear de células T activadas (NFAT), entre otros.

Por otro lado, la aldosterona unida al receptor de aldosterona asociado a la membrana junto con la caveolina 1(Cav1) y la estriatina funcionan

como un complejo transactivador de receptores tirosina quinasa como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF1R), los receptores acoplados a proteínas G que responden a estrógenos (GPER) y el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R), todos ellos promueven la transducción de señales mediadas por diferentes tipos de quinasas que regulan las respuestas rápidas no genómicas de la aldosterona y las respuestas genómicas adaptativas.

Finalmente, el receptor de aldosterona puede ser activado sin el concurso de la aldosterona a través de la proteína G pequeña, substrato 1 de la toxina botulínica C3 y relacionada con Ras (Rac1), la cual es inducida a activarse por acción

de la glucosa, el estrés oxidativo y la angiotensina II (AII), entre otros estímulos, así, el receptor de mineralocorticoides es traslocado al núcleo para promover la actividad transcripcional

Adicionalmente, se ha encontrado que no solo la actividad y la cantidad de receptores mineralocorticoides está asociados con una desregulación de la inflamación y la fibrosis, sino que la relación entre mineralocorticoides y glucocorticoides podría ser muy importante, causando impacto desde antes del nacimiento, alterando la diferenciación y organización de los cardiomiocitos y generando complicaciones cardiovasculares (7).

Además, dado el hecho de que a nivel renal no siempre se expresa la isoenzima corticosteroide 11- β -deshidrogenasa 2, la cual induce el paso de cortisol (hormona activa) a cortisona (hormona inactiva), el glucocorticoide induce sobreactivación del receptor de mineralocorticoides, aumentando sus efectos nocivos en la respuesta inflamatoria, fibrótica y contribuyendo a la génesis de la disfunción renal en la enfermedad renal crónica diabética y no diabética (4, 6).

Aldosterona en condiciones patológicas

En condiciones patológicas, el receptor de mineralocorticoides aumenta el reclutamiento de células inflamatorias, lo cual tiene efectos en la respuesta fibrótica cicatricial tisular, por lo que clásicamente los antagonistas del receptor de mineralocorticoides han mostrado mejoría en la morbilidad y la mortalidad (7). Dichos medicamentos han impactado no solo en el cardiomiocito, alterando la conducción eléctrica y la respuesta mecánica, sino en células inflamatorias como macrófagos, a través de las cuales se podría disminuir la fibrosis, como se ha visto en modelos murinos (4, 7). Adicionalmente, la aldosterona elevada se asoció con insuficiencia cardíaca congestiva con un HR de 1,21; IC 95%, 1,02-1,35 (8).

Los pacientes con enfermedad renal crónica y niveles de aldosterona elevados tienen de 11% a 45% mayor riesgo de progresión independientemente de la diabetes (9). A nivel renal, en pacientes diabéticos con bloqueadores

del sistema renina angiotensina se aumenta la aldosterona y esto podría acrecentar la velocidad del descenso de la TFG, por lo tanto, aunque no sería el único mecanismo, sí constituye un potencial blanco terapéutico (7).

En diabetes *mellitus*, el receptor de mineralocorticoides está sobreactivado por RAC1 (*ras-related C3 botulinum substrate*), por lo que incluso en condiciones de hipoaldosteronismo, existe una respuesta en el receptor de mineralocorticoides con efectos genómicos y no genómicos, y es el mecanismo principal de inflamación y fibrosis. Rac1 pertenece a la familia de las RhoGTPasa, que es estimulado por citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, glucosa, aldosterona y estrés oxidativo, entre otros (10). Estudios *in vitro* han demostrado que Rac1 mejora la actividad del receptor de mineralocorticoides aumentando su translocación nuclear (6, 11), llevando así a proteinuria y a lesión de los podocitos (6).

Con todo lo anterior, se puede decir que los agonistas del receptor de mineralocorticoides han mostrado un menor descenso de la TFG, independiente de su efecto antihipertensivo, probablemente con acciones como la disminución de la hiperfiltración por pérdida de la regulación túbulo-glomerular que se presenta en pacientes diabéticos (7), pero también impactando en las respuestas genómicas y no genómicas inflamatorias a través del receptor de aldosterona (6).

Introducción a antagonistas del receptor mineralocorticoide

La aldosterona afecta principalmente el componente cardíaco y renal, estimulando por medio del receptor de mineralocorticoides las vías moleculares que llevan a la activación de ERK1/2 y PI3K/AKT/mTOR (6) y PDGFR, PI3K y MAPK (3). A través de estas vías, a nivel renal se da una lesión a nivel de los podocitos, afectando así la membrana de filtración glomerular y adicionalmente existe un compromiso en células mesangiales con la consiguiente hiperplasia mesangial, que va a conducir finalmente a la respuesta inflamatoria, apoptosis y recambio celular a fibroblastos para aumentar fibrosis, afectando directamente el riñón, pero indirectamente también va a

existir una afección cardíaca (3, 12). A nivel cardíaco se ha visto que el cortisol, a través de su acción en el receptor de mineralocorticoides, afecta la diferenciación y la organización de los cardiomiocitos, causando así el compromiso cardíaco directamente.

De igual manera, a nivel vascular se ha visto el papel del receptor de mineralocorticoides en los vasos sanguíneos, tanto en células endoteliales como en el músculo liso vascular, donde se ve que aumenta el óxido nítrico, favoreciendo la vasodilatación y los procesos de perfusión tisular, los cuales finalmente impactarían en desenlaces cardiovasculares y renales (4, 13, 14).

Los medicamentos dirigidos a regular la aldosterona en condiciones patológicas se dirigen a bloquear su receptor y se conocen como antagonistas del receptor de mineralocorticoides, que a su vez se dividen en esteroideos y no esteroideos (6).

Antagonistas esteroideos selectivos del receptor de mineralocorticoides

La espirolactona y la eplerenona se presentan como los principales antagonistas esteroideos selectivos del receptor de mineralocorticoides.

Estos se han descrito en estudios como el RALES, en el que se analizó a 1663 pacientes con falla cardíaca con FEVI < 35% que venían en manejo con IECA y diurético de asa, posteriormente fueron asignados para recibir espirolactona de 25 mg al día o placebo, este tratamiento redujo la mortalidad, las hospitalizaciones de causa cardiovascular y los síntomas, con aumento de los efectos adversos de forma significativa pero no grave (15).

En el estudio EPHESUS se aleatorizó a 3313 pacientes con FEVI, media de 33 +/- 6 y clase III o IV de la New York Heart Association, para que recibieran eplerenona o placebo y se encontró que este medicamento disminuyó la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones, aunque aumentó de forma similar el riesgo de hiperkalemia (16).

En el estudio EMPHASIS-HF se aleatorizaron a 2737 pacientes con falla cardíaca con clase II de la New York Heart Association en 2 grupos, uno con eplerenona y otro con placebo, donde también

disminuyeron la mortalidad y las hospitalizaciones. Sus criterios de inclusión eran más estrictos, por lo que solo tuvo pacientes mayores de 55 años, FEVI < 30%, de hospitalización reciente con causa cardiovascular, BNP o NT proBNP elevados, potasio < 5,0 y TFG > 30 ml/min y con terapia óptima previa con IECA, ARA II y betabloqueador (17).

El estudio ATHENA-HF incluyó a 360 pacientes con falla cardíaca aguda que fueron aleatorizados a dosis altas de espirolactona vs. atención habitual. Este estudio no encontró mejoría del péptido natriurético (NT-proBNP) ni diferencias en desenlaces clínicos (18).

A nivel renal, la administración de bloqueadores del receptor de aldosterona, junto a IECA o ARA2 y los iSGLT2 se ha visto que disminuye la reabsorción de sodio, de igual forma inhibe el *feedback* túbulo conector-glomérulo, induciendo de esta forma la vasoconstricción de la arteriola aferente y potenciando el efecto de los iSGLT2 sobre la hemodinámica glomerular, llevando así a la nefroprotección (19, 20, 21).

En pacientes con terapia dialítica, el estudio DOHAS (*Dialysis outcomes heart failure aldosterone study*) (22) analizó a 309 sujetos en hemodiálisis, con 25 mg/día de espirolactona vs. terapia convencional, observándose una reducción de la mortalidad o ingreso por eventos cardiovasculares en el grupo de espirolactona (HR 0,40 con IC del 95%, 0,20-0,80; p valor = 0,017). Un 1,9% del grupo de espirolactona presentó hiperkalemia severa y 10,2% ginecomastia o mastodinia, en otros 2 metaanálisis tuvieron resultados semejantes (23, 24). Actualmente se encuentran en marcha dos ensayos clínicos para tener más claridad en este grupo de pacientes, el ALCHEMIST (*Aldosterone antagonist chronic hemodialysis interventional survival trial*) y el ACHIEVE (*Aldosterone blockade for health improvement evaluation in end-stage renal disease*) (6).

Como se observa, a pesar de la excelente respuesta que tienen este tipo de medicamentos en relación con sus efectos cardiorrenales, dada la posibilidad de efectos adversos tales como la hiperkalemia, la ginecomastia o la mastodinia, se hace necesario plantear otras opciones terapéuticas como los antagonistas del receptor de mineralocorticoides no esteroideos (6).

Antagonistas no esteroideos selectivos del receptor de mineralocorticoides

En este arsenal terapéutico se encuentran los antagonistas selectivos del receptor de mineralocorticoides no esteroideos con resultados muy prometedores y con menos efectos adversos, dentro de ellos la finerenona, la apararenona y la esaxerenona (25), nos centraremos en el primero de ellos.

Finerenona

La finerenona es una molécula voluminosa de tipo no esteroidea, altamente selectiva que debido a su tamaño modifica cofactores nucleares que la hacen más potente en relación con sus efectos antiinflamatorios y antifibróticos y con menores efectos adversos, reflejados en el estudio ARTS, donde se presentó un menor aumento del potasio comparado con la espironolactona (25). Esta tiene una unión más fuerte al receptor de mineralocorticoides en donde actúa como agonista inverso (14) con mayor reducción de la hipertrofia cardíaca y renal y mayor reducción del BNP y de la proteinuria en modelos murinos (26). Otra ventaja de la finerenona es que no cuenta con metabolitos activos que puedan producir efectos adversos (14).

Actualmente se cuenta con varios ensayos clínicos en relación con la finerenona, en esta revisión hablaremos de los más importantes y se resaltarán sus principales características.

Ensayos clínicos fase II: el estudio ARTS se dividió en dos partes, una de seguridad y tolerabilidad en 65 pacientes y en la segunda parte se comparó con placebo y espironolactona (25 o 50 mg/día) vs. finerenona (5–10 mg/día) en 392 pacientes en falla cardíaca con FEVI \leq 40% y enfermedad renal crónica con TFG de 30 a 90 ml/min/1,73 m², NYHA II–III. En este, la finerenona presentó hiperkalemia significativamente menor y disminución del NT proBNP, albuminuria, tasa de filtración glomerular y de presión arterial sistólica (27).

En el estudio ARTS-DN (*Diabetic Nephropathy*), 823 pacientes recibieron placebo y 821 recibieron finerenona a dosis de 2,5 a 10 mg/d y se encontró una mejoría dependiente de la

dosis en la relación albúmina–creatinina en orina en pacientes con diabetes tipo 2, albuminuria (\geq 30 mg/g) y TFG $>$ 30 ml/min/1,73 m² (25, 28).

Como estudio complementario se realizó el ARTS-DN en Japón. En este se contó con 96 pacientes con diabetes *mellitus* con nefropatía diabética y se evaluó la eficacia y la seguridad de su uso en aquellos que venían recibiendo un bloqueador del sistema renina–angiotensina. En el caso, finerenona vs. placebo, se demostró la disminución de la relación albuminuria/creatinuria sin encontrar efectos adversos, teniendo en cuenta que era requisito un potasio a 4,8 para ingresar al estudio (29).

El estudio ARTSHF (*heart failure*) evaluó una disminución $>$ 30% en el NT proBNP en el día 90, se analizó a 1066 pacientes con dosis progresivas de finerenona vs. dosis progresivas de eplerenona y valoración de un compuesto de empeoramiento de la falla cardíaca, hospitalización por causa cardíaca y muerte de cualquier causa. Como requisito, los pacientes tenían FEVI 40%, empeoramiento de la falla cardíaca y diabetes *mellitus* o enfermedad renal crónica, este estudio estableció que una dosis de 10 mg aumentada a 20 mg a los 30 días tenía la mejor relación seguridad–eficacia, aunque la disminución de NT proBNP fue mayor en el grupo de eplerenona, el grupo de finerenona tenía mayores niveles iniciales de NT proBNP (25, 30).

En la versión asiática, el ARTS-HF en Japón, se aleatorizó a 72 pacientes a finerenona o eplerenona y se valoró una disminución de más del 30% del proBNP en pacientes con FEVI \leq 40% en los últimos 12 meses, donde también se encontró que la dosis de 10 mg y luego 20 mg tuvieron una mejor relación seguridad–eficacia, sugiriendo esta dosis para futuros estudios (26).

Ensayos clínicos fase III: en el estudio FIDELIO-DKD se analizó a 5734 pacientes con ERC y albuminuria con relación albúmina/creatinina en orina de 30 a $<$ 300 y TFG 25–60 ml/min y diabetes *mellitus* con retinopatía diabética que recibieron IECA o ARA a dosis máxima, tolerada con potasio $<$ 4,8 mEq/L y se encontró que los pacientes con finerenona tenían

una disminución sostenida de $\geq 40\%$ en la TFG o muerte por causas renales; así como también menos eventos cardiovasculares mayores por un probable mecanismo natriurético (1, 31). Cabe decir que a pesar de que se excluyeron los pacientes con FEVI reducida menor de 40% y NYHA mayor o igual a II, los eventos renales disminuyeron.

En el estudio FIGARO-DKD se evaluó el efecto de finerenona vs. placebo en 7437 pacientes con diabetes *mellitus* y ERC en estadio de 2 a 4 con albuminuria moderadamente elevada (> 30 mg/gr) o ERC estadio 1 y 2 con albuminuria elevada (> 300 mg/gr), sin FEVI reducida en manejo con un inhibidor del sistema renina-angiotensina, encontrando disminución del 13% en el compuesto cardiovascular (muerte CV, IM no fatal, ACV y hospitalización por falla cardíaca) (32).

Por último, el estudio FIDELITY presenta un análisis de estos dos estudios (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD) con un total de 13.026 pacientes, que muestra reducción en desenlaces renales y cardiovasculares en un grupo más amplio de pacientes con enfermedad renal crónica en todo el espectro de la enfermedad (ERC estadios del 1 al 4) y diabetes, confirmando los beneficios encontrados en los estudios primarios con reducción del 14% en compuesto cardiovascular y del 23% del riesgo de progresión de ERC en compuesto renal que incluía el deterioro del 57% en la TFG basal (11). Pese a la poca adopción que tenían los iSGLT2 al momento de realización de estos estudios, que ha demostrado tener efectos cardiorrenales, se ha analizado un porcentaje de pacientes con el uso conjunto de este grupo de medicamentos, encontrando que, independiente del uso de iSGLT2, existe un beneficio significativo con la finerenona (22). Al tener en cuenta que los pacientes se encontraban en manejo con IECA y ARA II, la finerenona podría considerarse como la principal estrategia contra el alto riesgo residual de estos medicamentos, no solo como una nueva terapia sino como una terapia conjunta (4), tal como se ha postulado en la más reciente guía ADA del 2022, la cual incluye en los capítulos de manejo de riesgo cardiovascular y manejo de la ERC, la implementación de los bloqueadores no esteroideos del receptor de mineralocorticoides (33).

Conclusión

La aldosterona y principalmente el receptor de mineralocorticoides, junto con su relación con otros receptores como los acoplados a proteína G y los de tirosina quinasa y las vías moleculares de PI3K/AKT/mTOR, MAPK, SCR, ERK1/2 son de gran relevancia en el funcionamiento del riñón y el corazón, que en condiciones patológicas inducen la activación de inflamación y fibrosis a nivel de estos tejidos, marcando así un objetivo terapéutico que se refleja en estudios actuales y medicamentos como los bloqueadores no esteroideos del receptor de aldosterona, los cuales se resaltan por ser más potentes, específicos y tener menos efectos adversos.

Aspectos éticos

El presente estudio toma en consideración los aspectos éticos de la resolución N.º 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, donde en su artículo 11 se disponen los riesgos de la investigación en humanos y, según dicha clasificación, este proyecto se encuentra como "investigación sin riesgo".

Declaración de fuentes de financiación

Los recursos destinados para el presente artículo son propios de los autores.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.* Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540–52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898>
- [2] Bollag W. Regulation of Aldosterone Synthesis and Secretion. *Compr Physiol*.

- 2014;4. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130037>
- [3] Ruhs S, Nolze A, Hübschmann R, Grossman C. Nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2017;234:T107–24. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0659>
- [4] Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease – mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(1):56–70. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00490-8>
- [5] Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, inflammation, immune system and hypertension. *Am J Hypertens.* 2021;34(1):15–27. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa137>
- [6] Erraez S, López-Mesa M, Gómez-Fernández P. Bloqueantes del receptor mineralocorticoide en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2021;41(3):258–75. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.10.001>
- [7] Richardson RV, Batchen EJ, Denvir MA, Gray GA, Chapman KE. Cardiac GR and MR: From Development to Pathology. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.10.001>
- [8] Deo R, Yang W, Khan AM, Bansal N, Zhang X, Leonard MB, *et al.* Serum aldosterone and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in blacks and whites: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Hypertension.* 2014;64(1):103–10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03311>
- [9] Verma A, Vaidya A, Subudhi S, Waikar SS. Aldosterone in chronic kidney disease and renal outcomes. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3781–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac352>
- [10] Nagase M, Ayuzawa N, Kawarazaki W, Ishizawa K, Ueda K, Yoshida S, *et al.* Oxidative stress causes mineralocorticoid receptor activation in rat cardiomyocytes: Role of small GTPase Rac1. *Hypertension.* 2012;59:5006. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185520>
- [11] Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, *et al.* Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: Implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med.* 2008;14:1370–6. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.1879>
- [12] Verdugo F, Montellano F, Carreño J, Marusic E. Aplicaciones y proyecciones de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides en el tratamiento de patologías cardiovasculares. *Rev Med Chile.* 2014;142:61–71. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000100010>
- [13] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, *et al.* Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
- [14] Veneti S, Tziomalos K. The Role of Finerenone in the Management of Diabetic Nephropathy. *Diabetes Ther.* 2021;12(7):1791–7. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01085-z>
- [15] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709–17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
- [16] Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
- [17] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, *et al.* Eplerenone in patients with systolic

- heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
- [18] Butler J, Anstrom K, Felker M, Givertz M, Kalogeropoulos A, Konstam M, *et al.* Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure The ATHENA–HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):950–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2198>
- [19] Fu Y, Hall JE, Lu D, Lin L, Manning RD Jr, Cheng L, *et al.* Aldosterone blunts tubuloglomerular feedback by activating macula densa mineralocorticoid receptors. *Hypertension.* 2012;59:599–606. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173195>
- [20] Wang H, d'Ambrosio MA, Garvin JL, Ren Y, Carretero OA. Connecting tubule glomerular feedback in hypertension. *Hypertension.* 2013;62:738–45. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01846>
- [21] Wang H, d'Ambrosio MA, Ren Y, Monu SR, Leung P, Kutskill K, *et al.* Tubuloglomerular and connecting tubuloglomerular feedback during inhibition of various Na transporters in the nephron. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308:F1026–31. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00605.2014>
- [22] Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, *et al.* Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:528–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.056>
- [23] Quach K, Lvtvyn L, Baigent C, Bueti J, Garg AX, Hawley C, *et al.* The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:591–8. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.011>
- [24] Li Y, Xie N, Liang M. Aldosterone antagonists reduce the risk of cardiovascular mortality in dialysis patients: A meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;1925243. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/1925243>
- [25] Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):365–76. <https://doi.org/10.1111/dom.14601>
- [26] Sato N, Ajioka M, Yamada T, Kato M, Myoishi M, Kim SY, *et al.* A Randomized Controlled Study of Finerenone vs. Eplerenone in Japanese Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *Circ J.* 2016;80(5):1113–22. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0122>
- [27] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, *et al.* Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94–8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2453–63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh187>
- [28] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, *et al.* Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(9):884–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>
- [29] Katayama S, Yamada D, Nakayama M, Yamada T, Myoishi M, Kato M, *et al.* A randomized controlled study of finerenone versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes *mellitus* and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications.* 2017;31(4):758–65. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.11.021>
- [30] Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghide M, Køber L, Krum H, *et al.* A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening

- chronic heart failure and diabetes *mellitus* and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105–14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw132>
- [31] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.* Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- [32] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker S, Bakris G, Rossing P, *et al.* Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes; *N Engl J Med*. 2021;385:2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
- [33] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2022. 2022;45(suppl. 1):S1–2. <https://doi.org/10.2337/dc22-Sint>.



Medtronic Diabetes



Sistema MiniMed™ 780G

Automatizado para ayudar a más pacientes a alcanzar los objetivos glucémicos con menos esfuerzo¹⁻⁴



Sistema Guardian™ 4

MCG en tiempo real, no requiere prueba capilar de verificación y ofrece alertas predictivas hasta con 1 hora de anticipación.



i-Port Advance®

Pequeño puerto de inyección que reduce las punciones diarias, mejora la adherencia, disminuye el dolor, la ansiedad y mejora la calidad de vida.¹⁻⁶







Referencias: 1. Blevins T, Shwartz SL, Bode B et al. A study assessing an injection port for administration of insulin. *Diabetes Spectr.* 2008;21(3):197-202 2. Riley D, Raup G. Impact of a subcutaneous injection device on improving patient care. *Nurse Manage.* 2010;41(6):49-50 Estudio prospectivo realizado en un entorno hospitalario, en el que se ofreció i-Port a 100 pacientes que necesitaban múltiples aplicaciones de insulina subcutánea; 39 de cada 100 pacientes informaron ansiedad por la aguja antes de usar i-Port. 3. Hanas R, Adolfsson P, Elfvén-Akesson K et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr.* 2002;140(3):315-320 4. Rabbone I, Bobbio A, Di Gianni V, Sacchetti C, Cerutti F. Intensive insulin therapy in preschool-aged diabetic children from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion through indwelling catheters. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(3):193-195 5. Khan, M. A., Alswat, K. A. benefits of using i-port system on insulin-treated patients. *Diabetes Spectrum* 2019; 32(1):30-35 6. Khan and Alswat et al. 2019 *Results based on data from N=55 patients with diabetes (T1D or T2D) regularly (≥ 3 months) using i-Port Advance™ [p < 0.05, mean duration of i-Port Advance™ use: 7.1 months]†. Material exclusivo para profesionales de la salud. Absténgase de la copia, difusión y reproducción.



latam.medtronicacademy.com

Caso clínico

Hipercalciuria significativa con desenlace inesperado

Alejandro Pinzón Tovar ^{1,2}, Marly Oviedo Cali ¹,
Silvana Jiménez Salazar ³, Harold Mendez ¹, Kenny Buitrago-Toro ³

¹Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia

²Endho Colombia, Neiva, Huila, Colombia

³Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Cómo citar: Pinzón Tovar A, Oviedo Cali M, Jiménez Salazar S, Mendez H, Buitrago-Toro K. Hipercalciuria significativa con desenlace inesperado. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e771. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.771>

Recibido: 10/Agosto/2022

Aceptado: 31/Diciembre/2022

Publicado: 10/Abril/2023

Resumen

Introducción: la osteoporosis es el trastorno endocrino óseo más prevalente en adultos mayores y genera a nivel mundial una gran morbilidad. Las causas secundarias en hombres representan entre el 50% y el 80% de los casos. En el abordaje inicial es importante el estudio del metabolismo del calcio.

Objetivo: presentar el caso de un paciente con osteoporosis secundaria y normocalcemia asociada a hipercalciuria significativa.

Presentación del caso: presentamos un paciente masculino de 55 años, con antecedente de nefrolitiasis que consulta por dolor lumbar y en quien se hallan fracturas vertebrales por fragilidad a nivel torácico y lumbar. Se realiza diagnóstico de osteoporosis severa y la densitometría ósea sugiere causa secundaria, confirmando al final la presencia de mieloma múltiple.

Discusión y conclusión: las fracturas por fragilidad siempre obligan a la búsqueda de osteoporosis. Cuando se presenta en un paciente masculino debe recordarse que en el 80% de los casos se presenta una causa secundaria que obliga a la búsqueda de la enfermedad subyacente. La hipercalciuria es un trastorno que siempre debe ser adecuadamente caracterizado y los valores elevados extremos de velocidad de eritrosedimentación (VSG) tienen un significado patológico, especialmente en relación con enfermedades que generan una gran carga de inflamación.

Palabras clave: hipercalciuria, mieloma múltiple, trastornos del metabolismo del calcio, calcio, fracturas osteoporóticas, enfermedades óseas metabólicas, Colombia.

Destacados

- La hipercalciuria es un trastorno poco frecuente que siempre debe ser caracterizado mediante la medición de un perfil fosfocálcico completo y la evaluación de ingesta de micronutrientes acuosos. El uso del test de Pak es de fácil aplicación y permite realizar un enfoque diagnóstico.
- Los valores extremos de VSG tienen un significado patológico, especialmente en relación con enfermedades que generan una gran carga de inflamación.
- Las fracturas por fragilidad se relacionan con osteoporosis. Cuando sucede en un paciente masculino debe tenerse presente que hasta en el 80% de los casos es de causa secundaria y, por tanto, obliga a la búsqueda de otra enfermedad subyacente.

 **Correspondencia:** Silvana Jiménez Salazar, Universidad Pontificia Bolivariana, sede Robledo, calle 78b #72^a-159, Medellín, Antioquia, Colombia. Correo-e: silvana1212@gmail.com

Significant hypercalciuria with unexpected outcome

Abstract

Background: Osteoporosis is the most prevalent bone endocrine disorder in older adults with high morbidity and mortality worldwide. Secondary causes in men represent between 50 to 80% of cases. In the initial approach, the study of calcium metabolism is important.

Purpose: To present the case report of a patient with secondary osteoporosis and normocalcemia associated with significant hypercalciuria.

Case presentation: 55-year-old male patient, with a history of nephrolithiasis, who consulted for low back pain, and in whom vertebral fractures due to fragility at the thoracic and lumbar level were documented. A diagnosis of severe osteoporosis was made and bone densitometry suggested a secondary cause, ultimately confirming the presence of multiple myeloma.

Discussion and conclusion: Osteoporosis must be considered in fragility fractures scenario. In males, almost 80% of cases have a secondary cause. Hypercalciuria is a rare disorder that should always be characterized. Extreme high values of erythrocyte sedimentation rate (ESR) always have pathological significance, especially in relation to diseases that generate a high inflammatory load.

Keywords: Hypercalciuria; Multiple myeloma; Calcium Metabolism Disorders; Calcium; Osteoporotic Fractures; Bone Diseases, Metabolic; Colombia.

Highlights

- Hypercalciuria is a rare disorder that should be characterized by measurement of a complete phosphocalcic profile and careful assessment of micronutrient intake. The use of the Pak test is easy to apply and allows for a diagnostic approach.
- Extreme ESR values have pathological significance, especially in relation to diseases that generate a high inflammatory load.
- Fragility fractures are linked to osteoporosis. When occurs in a male patient, it should be borne in mind that up to 80% of cases have a secondary cause and therefore require the search for another underlying disease.

Introducción

La osteoporosis es el trastorno endocrino del metabolismo óseo más prevalente en adultos mayores y genera a nivel mundial una gran morbimortalidad (1, 2). Solo de un 20% a un 30% de los casos de osteoporosis en mujeres se debe a una causa secundaria, mientras que en los hombres representan hasta el 80% (3-5). Dentro de las causas más frecuentes se encuentran el uso de esteroides sistémicos, la diabetes *mellitus*, el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo y el hipercortisolismo, así como enfermedades gastrointestinales y hematológicas (1, 5-8).

La hipercalciuria definida como la excreción urinaria de calcio superior a 4 mg/kg/día puede estar asociada a causas absorptivas, resortivas y al aumento de la excreción renal (9-11). La VSG está asociada principalmente a enfermedades inflamatorias, cuando es mayor a 100 mm/h tiene una alta probabilidad (99%) de deberse a una afección subyacente y clínicamente relevante (12). Aquí se presenta el caso de un hombre con hipercalciuria significativa y niveles muy elevados

de VSG que fueron claves en el proceso del diagnóstico final.

Presentación del caso

Paciente masculino de 55 años, con antecedente de nefrolitiasis bilateral, con hospitalizaciones previas por cólico renal y sin tratamiento actual. Consulta por cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por dorsalgia súbita, posterior a cargar peso, irradiado a zona lumbar izquierda, atenuado con la respiración superficial y asociado a limitación progresiva para movimientos y actividades diarias. No se documenta fiebre, pérdida de peso o alteraciones de su salud sexual y reproductiva.

A su ingreso, los signos vitales eran normales, presentaba murmullo vesicular disminuido en base izquierda, tanto el abdomen como sus extremidades no revelaban alteraciones, los genitales estaban normoconfigurados con testículos eutróficos sin masas y no se halló alteración neurológica. Lo más llamativo era que refería dolor a nivel dorsal en línea media.

En el abordaje inicial se toman paraclínicos con evidencia de función renal y hepática normal, hemograma con anemia leve y perfil inflamatorio positivo (tabla 1). Se toma una radiografía de tórax con opacidad en base de pulmón izquierdo que impresiona atelectasia y también se toma

una tomografía de tórax simple que evidencia fractura patológica de T9, T10, L1 y una hernia diafragmática izquierda. Fue valorado por el servicio de Medicina Interna, que considera cursa con fracturas por fragilidad y solicita densitometría ósea que confirma osteoporosis (figura 1).

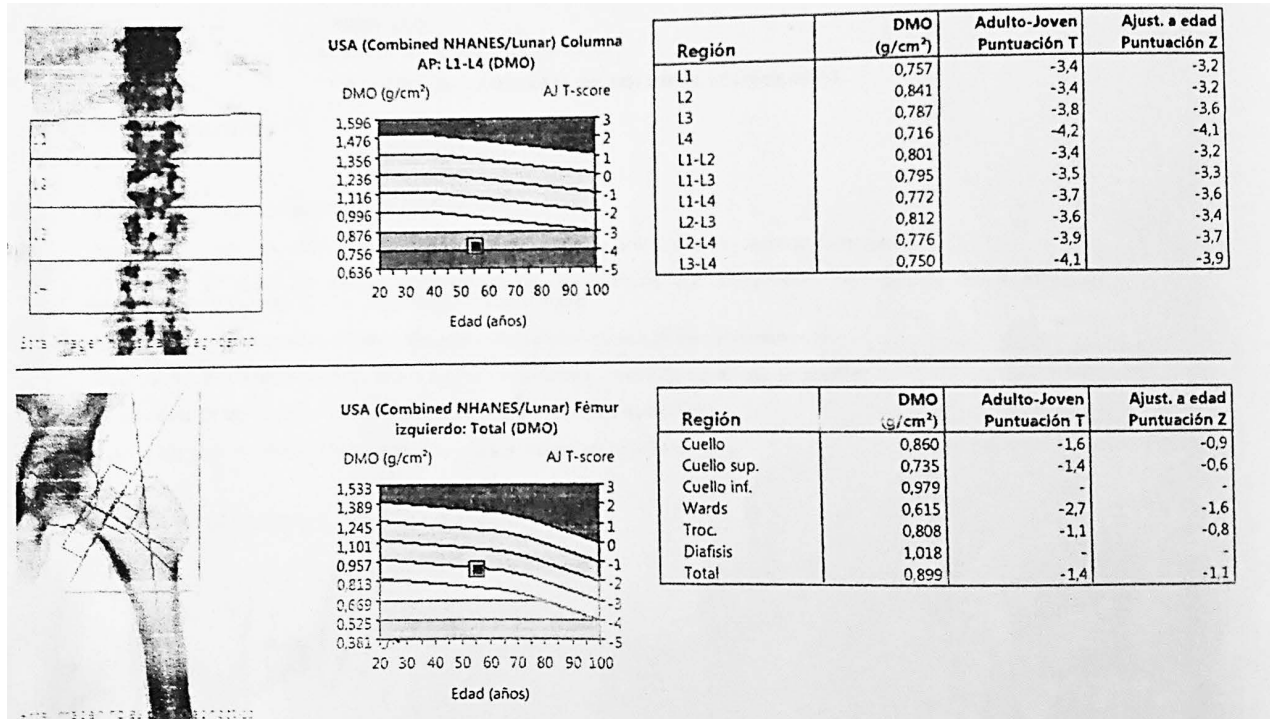


Figura 1. Osteodensitometría por DXA

Fuente: suministrado por el paciente.

Fue valorado por Endocrinología, donde se interpreta osteoporosis severa de causa secundaria por reporte de Z-Score menor a -2,0. Al interrogar no se halló antecedente de consumo de fármacos, tóxicos o síntomas relacionados con trastornos malabsortivos. Para su estudio de causas secundarias se descartó hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, alteración de función renal, tiroidea o hepática. Lo positivo fue la presencia de anemia leve normocítica, VSG severamente elevada, perfil que sugiere hipogonadismo hipogonadotrófico

y, como hallazgo relevante, hipercalciuria significativa (tabla 1). Al evaluar la alimentación del paciente se encontró aporte adecuado en la ingesta de calcio, proteínas y sodio.

Por su anemia y VSG elevada se solicita el apoyo del servicio de Hematología y Oncología, quienes en estudios de extensión confirman la presencia de mieloma múltiple IgG estadio IIIa de Durie Salmon e indican un tratamiento con politerapia de alta toxicidad (bortezomib, dexametasona, talidomida y ácido zoledrónico)

Tabla 1. Resumen laboratorios

	Laboratorio (unidades)	Resultado	Valor de referencia
Perfil metabólico	Hormona del folículo estimulante (mUI/ml)	3,79	1,7 - 12
	Hormona luteinizante (mUI/ml)	1,48	1,1 - 7
	Prolactina (ng/dl)	17	4,6 - 21,4
	Testosterona total (ng/dl)	0,89	2,27 - 10,3
	Hormona estimulante de la tiroides (uUI/ml)	1,66	0,27 - 4,2
	Tiroxina libre (ng/dl)	1,02	0,93 - 1,7
	Vitamina D 25 OH (ng/ml)	75	> 20
	Hormona paratiroidea (pg/ml)	4,33	10 - 55
	Glucemia al azar (mg/dl)	98	80 - 180
Perfil renal	Creatinina (mg/dl)	0,7	0,67 - 1,17
	Nitrógeno ureico (mg/dl)	28	6 - 20
	Sedimento urinario	Células epiteliales bajas: 0-2 x Campo Bacterias: escasas Leucocitosis: 0-2 x Campo Hematíes: 0-2 x Campo	
Electrolitos	Calcio (mg/dl)	8,9	8,6 - 10,2
	Calcio corregido con albúmina (mg/dl)	9,28	8,6 - 10,2
	Calcio urinario (mg/ml)	36,2	Sin rango
	Fósforo (mg/dl)	3,8	2,5 - 4,5
	Sodio (mmol/L)	143	135 - 145
	Potasio (mmol/L)	4,3	3,5 - 5
	Calcio en orina de 24 horas (mg/24 h)	1089	100 - 300
	Volumen de orina (ml/ 24 h)	3000	Sin rango
	Calciuria/creatinuria (mg/mg)	0,8	Sin rango

Perfil hepático	Transaminasa glutámica oxalacética (U/L)	41	0 - 41
	Aspartato aminotransferasa (U/L)	48	0 - 40
	Albúmina (g/dl)	3,53 g/dL	3,5 - 5,2
	Fosfatasa alcalina (U/L)	143,9	40 - 129
Reactantes de fase aguda	PCR (mg/dl)	9,2	< 0,6
	VSG (mm/H)	122	< 20
Hemograma	Leucocitos (/ul)	$8 \cdot 10^3$	$4 - 10 \cdot 10^3$
	Neutrófilos/linfocitos (ul)	$4,48 \cdot 10^3 / 2,32 \cdot 10^3$	$2 - 7 \cdot 10^3 / 0,8 - 4,0 \cdot 10^3$
	Hb (g/dL) / VCM (fl)	12,2 / 97	11 - 16 / 80 - 100
	Plaquetas (/ul)	$200 \cdot 10^3$	$150 - 450 \cdot 10^3$

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En el caso descrito se evidencia anemia leve, VSG severamente elevada y, como hallazgo significativo, la presencia de hipercalciuria. La hipercalciuria tiene una prevalencia en la población general del 5% al 10% y se define como la excreción urinaria de calcio superior a: 250 mg/día en mujeres o 300 mg/día en hombres, aceptando como límite 4 mg/kg/día con una dieta de calcio de 1000 mg/día. Algunos autores mencionan que los valores de corte son arbitrarios, dado que la población general no tiene una distribución gaussiana y otros que fueron establecidos en función del riesgo de la formación de cálculos renales, haciéndolos restrictivos al aplicarlos a la población general (10,13).

La hipercalciuria puede ser primaria en relación con polimorfismos de genes que codifican proteínas involucradas en la reabsorción tubular de calcio o fosfato (VDR, SLC34A1, SLC34A4,

CLDN14, CaSR, TRPV6) o que intervienen en la prevención de la precipitación de sales de calcio (CaSR, MGP, OPN, PLAU, UMOD) (14). Puede ser secundaria como consecuencia de hipercalcemia, aumento de la absorción por el aparato digestivo, aumento de la resorción ósea o debida a escape de calcio urinario (9, 10).

En muchos pacientes no se encuentra una causa claramente identificable, pero está asociada a nefrolitiasis en la mitad de los casos (13). El algoritmo diagnóstico debe iniciar con la medición del perfil fosfocálcico, evaluando la ingesta en la dieta del paciente donde se incluye calcio, sodio y proteínas, y que fue considerada normal para nuestro caso. Posteriormente, mediante el test de Pak, denominado así por Charles Pak, quien lo describió por primera vez en 1975 (15) (figura 2), se evaluó la relación calciuria en ayunas/ creatinuria que nos orienta entre las causas absortivas, resortivas o debidas al aumento de la excreción renal (9-11).

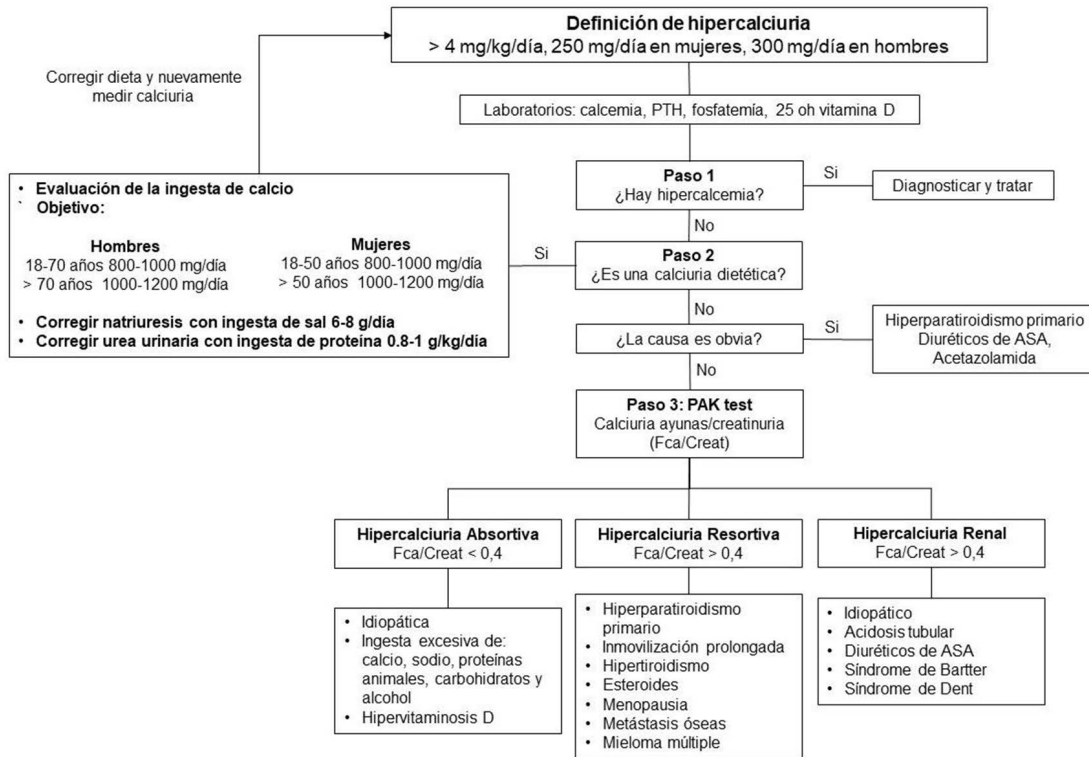


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la hipercalciuria

Fuente: adaptado de (9).

La hipercalciuria absortiva es la causa más común (50%), se da por aumento en la absorción gastrointestinal (GI), suplementación excesiva de vitamina D o ingestión excesiva de alimentos que contienen calcio (síndrome de leche álcali). Se caracteriza por normocalcemia, hipervitaminosis D y PTH normal o baja. La segunda causa es la hipercalciuria renal, se presenta entre un 5% y un 10% de los formadores de cálculos de calcio, por defecto en la reabsorción de calcio del túbulo renal con pérdida urinaria excesiva de calcio que lleva a un aumento en PTH, vitamina D y absorción GI de calcio, pero con normocalcemia. Por último, la hipercalciuria resortiva usualmente se debe a un hiperparatiroidismo, pero puede estar relacionada a enfermedad celiaca, medicamentos, menopausia y mieloma múltiple; esta representa del 3% al 5% de todos los casos de hipercalciuria (9). En nuestro caso, el test de PAK resultó ser > 0,4 que, con la presencia de desmineralización ósea, se consideró una hipercalciuria de origen resortivo por alteración del metabolismo óseo, con lo que

se orienta a que la hipercalciuria está asociada a osteoporosis severa.

Otra clave para el diagnóstico del paciente fueron los niveles de VSG. Es importante tener en cuenta que los pacientes con VSG > a 100 mm/h tienen una alta probabilidad (99%) de tener una afección subyacente clínicamente relevante, aunque sea una prueba inespecífica (12). Las causas más frecuentes de elevación mayor a > 100 mm/hora son: infecciones bacterianas (35%), enfermedad del tejido conectivo (25%) y malignidad como los linfomas y los mielomas (15%). Lo anterior se explica porque la hipergammaglobulinemia disminuye la carga negativa de los glóbulos rojos, generando formación de rouleaux y una rápida sedimentación (16).

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una pérdida de la masa ósea y una interrupción de su arquitectura, lo que resulta en una disminución de la fuerza del tejido óseo, condicionando un aumento en el riesgo de

fracturas (6). Este es el trastorno endocrino del metabolismo óseo más prevalente en adultos mayores (1, 2) y el diagnóstico se realiza basado en la medición de la densidad mineral ósea, mediante la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de cadera o columna, sin embargo, en los últimos años se ha validado la medición de factores de riesgo clínicos mediante calculadoras, dentro de las cuales la más validada es la escala FRAX (2).

El estudio y la búsqueda de osteoporosis generalmente se indica en mujeres posmenopáusicas, hombres mayores de 70 años, personas con factores de riesgo o quienes presenten fracturas por fragilidad, la cual se define como aquella fractura que ocurre por una caída de una altura no mayor que la altura de pie del paciente (1, 7). En la población colombiana se ha encontrado que el diagnóstico de osteoporosis está asociado a fracturas por fragilidad en un 46%, donde el 11,8% de estas fracturas son vertebrales (2). En el caso clínico expuesto se muestra a un paciente masculino de 55 años con dorsalgia súbita en quién se evidencian fracturas vertebrales por fragilidad, no asociadas a trauma, lo que hace necesario la búsqueda de osteoporosis.

La osteoporosis primaria es la disminución de la masa ósea con alteraciones de la microarquitectura del tejido asociado al proceso del envejecimiento, existe especial asociación con la menopausia a consecuencia de la disminución en niveles de estrógenos; por el contrario, la osteoporosis que es causada o exacerbada por otros trastornos, o debida a exposición a medicamentos, se denomina osteoporosis secundaria (3, 6, 8). Un Z-Score menor a -2 se define como "por debajo del rango esperado para la edad", lo cual puede sugerir causa secundaria (5, 7, 8, 17), como en el caso aquí expuesto.

Para el estudio inicial de la osteoporosis secundaria se deben realizar pruebas de laboratorio, con el objetivo de identificar los factores de riesgo clínicos de fracturas, medicamentos que inducen osteoporosis y enfermedades endocrinas, gastrointestinales, hematológicas o reumáticas subyacentes. Dentro de las causas más frecuentes se encuentran el uso de esteroides sistémicos, diabetes *mellitus*, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, enfermedades gastrointestinales y hematológicas, como el mieloma múltiple y la gammapatía monoclonal de significado incierto (1, 5-8). Para lo anterior, se recomienda la realización de los estudios descritos en la tabla 2.

Tabla 2. Estudios osteoporosis secundaria

Laboratorios básicos	Laboratorios especializados
Velocidad de eritrosedimentación globular (VSG)	Hormona paratiroidea intacta (PTH)
Hemograma completo	Calcio iónico
Transaminasas	Cortisol urinario de 24 horas
Calcio sérico	Hormonas sexuales (en hombres)
25 hidroxí -vitamina D	Proteínas totales, electroforesis e inmunofijación
Creatinina sérica	Calcio en orina de 24 horas
Fosfatasa alcalina	Fosforo sérico
	Estudios específicos ante sospecha de enfermedades (ferritina, triptasa, anticuerpos antitransglutaminasa)

Fuente: adaptado de (1, 3, 24).

Es posible decir que el hipogonadismo del paciente es un factor favorecedor de osteoporosis secundaria, pero en este caso, no es la causa; los niveles bajos de testosterona son consecuencia de su enfermedad de base y se observan en pacientes con enfermedades crónicas. El rango de referencia de testosterona total (TT) en hombres jóvenes sanos, no obesos, propuesto por CDC es de 264 a 916 ng/dL, sin embargo, es variable entre guías (18). Aunque el hipogonadismo está presente en un cuarto de hombres mayores 70 años, la edad por sí sola no garantiza niveles bajos de testosterona. The European Male Ageing Study (EMAS) (TT < 317 ng/dl más síntomas) encontró hipogonadismo en 0,1%, 0,6%, 3,2% y 5,1% entre personas de 40–49 años, 50–59 años, 60–69 años y 70–79 años, respectivamente (19). Llamativamente, en un estudio de 561 pacientes con mieloma múltiple, la medición de TT a los seis meses del diagnóstico mostró que el 74% tenía criterios bioquímicos de hipogonadismo (20).

Tenemos entonces un paciente con osteoporosis severa asociada a hiper calciuria significativa por resorción ósea, anemia normocítica leve y VSG muy elevada, en quien se sospecha un proceso inflamatorio crónico de tipo gammapatía monoclonal (7). Las gammapatías monoclonales de significado indeterminado (GMSI), el mieloma múltiple y la mastocitosis sistémica generan gran afección ósea (21). De las anteriores, el mieloma múltiple es la causa más común asociada a lesiones líticas en el hueso (6) y, ante su sospecha, la estrategia de detección recomendada es la electroforesis de proteína con una sensibilidad del 82%, sin embargo, este rendimiento aumenta hasta en un 93% si se asocia con inmunofijación sérica y en un 97% con la adición del ensayo de cadenas ligeras libres en suero (22).

El paso ineludible en el diagnóstico es la evaluación de la médula ósea mediante aspirado y biopsia, a fin de determinar la presencia de clonas plasmáticas anormales, el porcentaje y el patrón de infiltración a la médula ósea y el origen clonal neoplásico, por ello deben realizarse,

adicionalmente, tinciones de inmunohistoquímica y la valoración del fenotipo en citometría de flujo (CD38, CD 138, CD79a, CD56, CD117, CD20, CD52 Y CD10) (8). En nuestro caso, los niveles de inmunoglobulina G y electroforesis de proteínas revelaron una hipergammaglobulinemia tipo IgG, con una inmunofijación con banda monoclonal IgG kappa, y, por último, un aspirado y una biopsia de médula ósea que confirmaron el diagnóstico de mieloma múltiple, con un porcentaje de células plasmáticas clonales atípicas superior al 60%, pese a que la relación de cadenas libres Kappa/Lambda es inferior a 100 gr/dl (tabla 3), en quien se indicó esquema quimioterapéutico de inducción con buena respuesta.

El mieloma múltiple es una neoplasia de células B, caracterizada por una proliferación descontrolada de células plasmáticas, cuyo origen inicial es la médula ósea y puede acompañarse de nichos extramedulares llamados plasmocitomas. Clínicamente se manifiesta con dolor óseo crónico, anemia y enfermedad renal crónica (23) y es una enfermedad de mayor prevalencia en la población anciana, con una edad media de diagnóstico a los 66 años y solo un 2% de presentación en menores de 40 años (22), además, el sexo masculino predomina y su incidencia es mayor en afroamericanos sobre caucásicos (22). El mieloma causa lesiones osteolíticas, osteopenia y osteoporosis en alrededor del 80% de los casos, incrementa 9 veces el riesgo de fracturas, (8), de predominio para el esqueleto axial, con frecuente compromiso de cuerpos vertebrales (49%), cráneo (35%), pelvis (34%) y costillas (33%). Estas alteraciones pueden conducir a hiper calcemia severa y complicaciones graves como fracturas o compresión de la médula espinal (21). Dado que la columna vertebral es el sitio más frecuentemente afectado, se debe incluir esta identidad entre los diagnósticos diferenciales durante el abordaje sistemático de pacientes con lesiones vertebrales, ya que el reconocimiento temprano y la intervención multidisciplinaria oportuna mejoran el pronóstico e impactan sobre la calidad de vida (22).

Tabla 3. Resultados de pruebas confirmatorias de mieloma múltiple

Prueba	Resultado
Inmunoglobulina A	46,8 mg/dl (valor de referencia: 70 – 400 mg/dl)
Inmunoglobulina G	7078,8 mg/dl (valor de referencia: 700 – 1600 mg/dl)
Inmunoglobulina M	3,5 mg/dl (valor de referencia: 40 – 230 mg/dl)
Electroforesis por inmunofijación	Presenta banda monoclonal IgG Kappa
Cadenas livianas libres	Kappa: 74 mg/dl Lambda: 9,2 mg/dl Relación κ/λ : 8
Citometría de flujo en sangre periférica	Población linfoide madura: 17,9% Plasmocitos anormales: CD45 negativo, CD19 negativo, Expresan CD38/ CD138/ CD56 36% Mieloide madura: 28,4% Monocitos: 1,8% Eritroide: 13,3%
Aspirado de médula ósea	Celularidad incrementada para la edad, representación de las tres líneas celulares, sin atipias. Se observa un 62% de células plasmáticas atípicas.
Estudio de inmunohistoquímica: biopsia de médula ósea	Mieloma de células plasmáticas.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

Las fracturas por fragilidad obligan a la búsqueda de osteoporosis, siendo en hombres por causa secundaria hasta en el 80% de los casos y obliga a la búsqueda de la causa subyacente. En estos pacientes, la hipercalciuria es un trastorno que siempre debe ser caracterizado mediante la medición de un perfil fosfocálcico completo con evaluación en la ingesta de micronutrientes. No se debe olvidar que los valores extremos de VSG habitualmente tienen un significado patológico, especialmente en relación con enfermedades que generan una gran carga de inflamación.

Declaración de fuentes de financiación

Ninguno de los autores recibió financiación para la relación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- [1] Orjuela AM, Olarte ÓR, Plata PN, Escobar FS, Choueka MC, Reyes MÁ, *et al.* II

- Consenso colombiano para el manejo de la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(3):184–210. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.006>
- [2] Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull.* 2020;133(1):105–17. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaa005>
- [3] Rebolledo BJ, Unnanuntana A, Lane JM. A comprehensive approach to fragility fractures. *J Orthop Trauma.* 2011;25(9):566–73. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181f9b389>
- [4] Soriano R, Herrera S, Nogués X, Diez-Perez A. Current and future treatments of secondary osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endoc Metab.* 2014;28(6):885–94. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.09.004>
- [5] Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endoc Rev.* 2022;43(2):240–313. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab028>
- [6] Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endoc Metab Clin.* 2003;32(1):115–34. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(02\)00062-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(02)00062-2)
- [7] Allen S, Forney-Gorman A, Homan M, Kearns A, Kramlinger A, Sauer M. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Assessment. 2017. <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/Osteo.pdf>
- [8] Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endoc.* 2010;162(6):1009–20. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0015>
- [9] Figueres L, Hourmant M, Lemoine S. Understanding and managing hypercalciuria in adults with nephrolithiasis: keys for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(4):573–5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz099>
- [10] Audran M, Legrand E. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine.* 2000;67(6):509–15. [https://doi.org/10.1016/s1297-319x\(00\)00207-4](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(00)00207-4)
- [11] Arrabal-Polo M, Girón-Prieto MS, Orgaz-Molina J, Zuluaga-Gómez A, Arias-Santiago S, Arrabal-Martín M. Litiasis renal cálcica y densidad mineral ósea. Importancia del metabolismo óseo en la litiasis urinaria. *Actas Urol Esp.* 2013;37(6):362–7. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2012.10.003>
- [12] Daniels LM, Tosh PK, Fiala JA, Schleck CD, Mandrekar JN, Beckman TJ. Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rates: Associations With Patients' Diagnoses, Demographic Characteristics, and Comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1636–43. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.07.018>
- [13] Sella S, Cattelan C, Realdi G, Giannini S. Bone disease in primary hypercalciuria. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(2):118.
- [14] García Nieto VM, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Perez Suarez G, Moraleda Mesa T. The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease? *Nefrología.* 2019;39(6):592–602. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.011>
- [15] Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *New Eng J Med.* 1975;292(10):497–500. <https://doi.org/10.1056/NEJM197503062921002>
- [16] West S, Kolfenbach J. *Rheumatology Secrets E-Book.* Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands; 2019.
- [17] Kaufman JM, Lapauw B, Goemaere S. Current and future treatments of osteoporosis in men. *Best Prac Res Clin Endoc Metab.* 2014;28(6):871–84. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.09.002>
- [18] Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, *et al.* Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society

- clinical practice guideline. *J Clin Endocr Metab.* 2018;103(5):1715–44. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>
- [19] Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, *et al.* Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocr Metab.* 2012;97(5):1508–16. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
- [20] John S, Sharma N, Sborov DW, Williams N, Jones D, Benson DM, *et al.* Most multiple myeloma patients have low testosterone. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(3):836–8. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1508664>
- [21] Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Zanolli L, Signorelli SS, Castellino P. Hematological diseases and osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3538. <https://doi.org/10.3390/ijms21103538>
- [22] Rajkumar SV, Kumar S, editores. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc;* 2016: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.11.007>
- [23] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, *et al.*, editores. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.;* 2003: Elsevier. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
- [24] Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, Nagy E, Elshabrawy N, Abdelsalam M, *et al.* Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(9). <https://doi.org/10.3390/jcm11092382>










Esta portada ha sido diseñada usando imágenes de Freepik

Molécula usada por más de **6 décadas**
Alta eficacia y perfil de seguridad
Para el tratamiento de **Síndrome de Cushing Endógeno**

Metopirone[®]
Metyrapone 250 mg
Soft Capsules

Caso clínico

Hiperaldosteronismo causado por quiste adrenal

Valentina Estupiñán-Vargas  ¹, Andrés Felipe García-Ramos ¹, Juanita González-Arango ¹,
Claudia Monsalve Arango ², José Luis Torres-Grajales ², Juan Pablo Dueñas Muñoz ^{3,4,5}

¹Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín, Colombia

²Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

³Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia

⁴Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

⁵Clínica Integral de Diabetes, Medellín, Colombia

Cómo citar: Estupiñán-Vargas V, García-Ramos AF, González-Arango J, Monsalve Arango C, Torres-Grajales JL, Dueñas Muñoz JP. Hiperaldosteronismo causado por quiste adrenal. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e743. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.743>

Recibido: 01/Mayo/2022

Aceptado: 16/Mayo/2023

Publicado: 16/Junio/2023

Resumen

Introducción: los quistes adrenales son poco comunes, en especial los de tipo funcional, ya que solo se hallaron 3 casos reportados en la literatura.


Objetivo: presentar un caso clínico de un paciente con hiperaldosteronismo asociado a un quiste adrenal.

Presentación del caso: paciente masculino de 39 años con hipertensión arterial desde los 38 años al cual se le deciden realizar estudios de hipertensión secundaria, encontrando como hallazgo positivo hiperaldosteronismo primario en la evaluación inicial. Se realizó confirmación bioquímica con test de supresión con solución con un posterior hallazgo de adenoma adrenal izquierdo de baja densidad en TAC de abdomen contrastado, por lo que fue llevado a que se le realizara una adrenalectomía laparoscópica con curación bioquímica, según evaluación a los cuatro meses postoperatorios sin uso de antihipertensivos.

Discusión y conclusión: los quistes adrenales generalmente se presentan unilateralmente con diferentes categorías histopatológicas, además, lo usual es que sean no funcionales. El hiperaldosteronismo primario es una causa común de hipertensión secundaria y puede estar asociado a complicaciones cardiovasculares. Su diagnóstico se basa en la medición de aldosterona y renina en sangre y confirmación bioquímica, con posterior evaluación de localización, incluyendo, en la mayoría de los casos, cateterismo de venas suprarrenales para determinar la causa subyacente.

Destacados

- Los quistes adrenales son lesiones poco comunes y la mayoría son benignos y no funcionales.
- Se presenta un caso clínico de un paciente masculino de 39 años con hipertensión arterial, al que se le encuentra hiperaldosteronismo primario con confirmación bioquímica y hallazgo de quiste adrenal en tomografía de abdomen. A este se le realizó una adrenalectomía laparoscópica con éxito y luego curación bioquímica.
- Los quistes adrenales se clasifican en diferentes categorías histopatológicas, como vasculares, hemorrágicos, parasíticos, epiteliales o linfangiomas. Además, la mayoría de los quistes son unilaterales y no productores.

 **Correspondencia:** Valentina Estupiñán Vargas, diagonal 75B No. 2A-80/140, Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia. Correo-e: valentinaestupinanvargas@gmail.com

Nuestro paciente constituye el cuarto caso publicado en la literatura sobre un quiste con sobreproducción hormonal confirmado bioquímicamente, lo cual es importante para no descartar la presencia de quistes como posible etiología de producción hormonal que, si bien no es lo más común, es posible encontrarlos.

Palabras clave: hiperaldosteronismo, aldosterona, renina, informes de casos, quistes, hipertensión.

- El hiperaldosteronismo primario es una causa común de hipertensión secundaria y se caracteriza por una producción autónoma de aldosterona, lo que lleva a la supresión de los niveles de renina. Su diagnóstico se basa en la medición de aldosterona y renina en sangre y se confirma mediante pruebas de supresión. El tratamiento varía según la causa subyacente, ya sea quirúrgico o médico.

Hyperaldosteronism caused by adrenal cyst

Abstract

Background: Adrenal cysts are uncommon, being even more scarce functional cysts with 3 cases reported in the literature

Purpose: To present a clinical case of a patient with hyperaldosteronism associated with an adrenal cyst.

Case presentation: A 39-year-old male patient with hypertension since the age of 38. It was decided to perform studies of secondary hypertension, with a positive finding of primary hyperaldosteronism in initial evaluation. Biochemical confirmation was performed with a solution suppression test with subsequent discovery of low-density left adrenal adenoma on an abdomen contrasted CT scan. The patient underwent laparoscopic adrenalectomy, achieving biochemical cure according to the evaluation conducted 4 months postoperatively, without the need for antihypertensive medication.

Discussion and conclusion: Adrenal cysts usually present unilaterally with different histopathological categories, and are usually nonfunctional. Primary hyperaldosteronism is a common cause of secondary hypertension and may be associated with cardiovascular complications. Diagnosis is based on measurement of aldosterone and renin in blood and biochemical confirmation, with subsequent localization evaluation including adrenal vein catheterization, in most cases, to determine the underlying cause.

Our patient is the 4th case published in the literature on a cyst with biochemically confirmed hormonal overproduction, which is important not to rule out the presence of cysts as a possible etiology of hormone production that, although it is not the most common, it is possible to find them.

Keywords: Hyperaldosteronism, Aldosterone, Renin, Case Reports, Cysts, Hypertension.

Highlights

- Adrenal cysts are rare lesions, and most are benign and nonfunctional.
- A clinical case of a 39-year-old male patient with hypertension is presented. Finding primary hyperaldosteronism with biochemical confirmation and finding of adrenal cyst in abdominal tomography. A successful laparoscopic adrenalectomy was performed with biochemical cure.
- Adrenal cysts are classified into different histopathological categories, such as vascular, hemorrhagic, parasitic, epithelial or lymphangiomas. Most cysts are unilateral and non-producing.
- Primary hyperaldosteronism is a common cause of secondary hypertension. It is characterized by an autonomous production of aldosterone, leading to suppression of renin levels. Diagnosis is based on measurement of aldosterone and renin in the blood, and is confirmed by suppression tests. Treatment varies depending on the underlying cause, whether surgical or medical.

Introducción

Las lesiones adrenales quísticas son lesiones poco comunes (1) y su incidencia reportada en autopsias va desde el 0,064% al 0,18% (2), además, tienen un comportamiento variable, siendo la mayoría benignas y no funcionales, por lo que es frecuente diagnosticarlas como hallazgos incidentales en imágenes abdominales o, de manera menos común, cuando producen síntomas

compresivos asociados al aumento de tamaño como dolor en flanco, síntomas gastrointestinales o masa palpable (3).

Los quistes adrenales funcionales son aún más escasos con solo tres casos reportados en la literatura (según nuestro conocimiento): dos que fueron descritos como productores de catecolaminas y uno como productor de aldosterona (4–6). Adicionalmente, en los quistes hidatídicos adrenales se ha observado la presencia

de hipertensión arterial (7–10) y se encuentran reportados casos de curación de la misma luego de la resección del quiste, a pesar de que no se encuentra clara la etiología del aumento de la presión arterial en estos pacientes (8).

A continuación, presentamos un paciente con hiperaldosteronismo asociado a quiste adrenal.

Presentación del caso

Paciente masculino de 39 años con diagnóstico de HTA desde los 38 años sin aparente compromiso de órgano blanco ni alteraciones hidroelectrolíticas, el cual recibe como tratamiento losartán de 50 mg cada 12 horas y verapamilo de 120 mg cada 12 horas. Ante lo joven del diagnóstico, se deciden realizar estudios de hipertensión secundaria y se descartan hipercortisolismo (cortisol pos-supresión con dexametasona normal) y feocromocitoma (metanefrinas normales); sin embargo, en el estudio del hiperaldosteronismo, el cual se realizó luego de suspender el losartán, se encontró la aldosterona en 10,5 ng/dl y la renina directa en 0,139 ng/l, para una relación aldosterona-renina de 7,5 (rango normal hasta 5,7).

Ante la sospecha de hiperaldosteronismo se realizó una confirmación con el test de supresión con solución salina, siendo (previo a la solución salina) la aldosterona de 14,4 ng/dl y luego (pos-solución salina) de 9,53 ng/dl, con lo que se confirmó el diagnóstico bioquímicamente y fue llevado a estudios de localización con TAC de abdomen contrastado, donde se encontró el adenoma adrenal izquierdo de baja densidad (8 UH).

Si bien se trataba de un paciente mayor de 35 años sin hipocalcemia espontánea asociada, por contingencia de la pandemia por COVID-19 no se realizó cateterismo de venas suprarrenales y se decidió llevar a adrenalectomía laparoscópica, la cual se realizó sin complicaciones.

El reporte de patología refiere una glándula suprarrenal izquierda con células dispuestas que forman las capas usuales con cavidad de aspecto quístico, tapizada por epitelio simple y óptimamente vacía, donde no se identifican lesiones nodulares, otras masas, ni malignidad en la muestra evaluada.

Cuatro meses después del procedimiento quirúrgico, se reevalúa bioquímicamente para confirmar la curación del paciente y este presenta concentración de aldosterona plasmática de 4,43 ng/dl y una actividad de renina plasmática de 0,5 ng/ml/h con relación aldosterona-renina de 8,86 (rango normal hasta 30). Adicionalmente, el paciente logró el desmonte progresivo completo de los antihipertensivos con buen estado clínico y su última cifra tensional en cita de revisión fue de 116/72, por lo que se consideró curado del hiperaldosteronismo primario luego del procedimiento quirúrgico.

Discusión

Los quistes adrenales son entidades poco comunes. Se han reportado en pacientes de todas las edades pero con un pico de incidencia entre la tercera y la sexta década de la vida, con una predominancia en las mujeres de aproximadamente de 5:1, a comparación de los hombres (11). Adicionalmente, lo más común es su aparición de manera unilateral (12).

Estos quistes se clasifican en cuatro categorías histopatológicas (3): vasculares, hemorrágicos (pseudoquisticos), parasíticos, epiteliales (verdaderos) o linfangiomas. Los vasculares son el subtipo más común, ya que representan aproximadamente el 45% de los quistes adrenales; los pseudoquistes son el segundo tipo de quiste más común, presentan una pared de tejido fibroso y una ausencia de células epiteliales o endoteliales, por lo que se consideran consecuencia de una hemorragia adrenal previa (12); los quistes parasíticos son generalmente producidos por cestodos *Echinococcus* (quistes hidatídicos), principalmente por el *E. granulosus* (13), donde la glándula adrenal se considera una localización atípica (8), con una incidencia aproximada del 0,5% de los casos (14) while their location in the adrenal gland is very rare (0.5%), así, el compromiso adrenal puede ser primario (única lesión parasitaria) o secundario (con quistes hidatídicos en otras localizaciones anatómicas, lo más común) (10) donde, imagenológicamente, se trata de una lesión quística bien circunscrita con calcificación periférica y que, actualmente, se dispone de una clasificación ecográfica para

definir su diagnóstico y tratamiento, sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza en la evaluación por patología y, posterior al tratamiento quirúrgico, usualmente se requiere de manejo antiparasitario. Por último, los quistes epiteliales son poco comunes e incluyen los quistes congénitos glandulares (retención), los adenomas quísticos y los quistes no especificados, además de los que presentan un origen mesotelial (3, 12).

Vale destacar que los linfangiomas son malformaciones congénitas benignas que afectan principalmente cabeza y cuello, donde solo aproximadamente el 5% van a presentar localización intrabdominal y de los cuales el 1% se observan como retroperitoneales (15), por lo que la localización adrenal es muy poco frecuente. Estos son principalmente diagnosticados en la infancia, por lo que es raro observarlos en la edad adulta; por otra parte, estos son quistes con capa delgada de células endoteliales, por lo que en ocasiones se les considera un subtipo de los quistes endoteliales (16).

El hiperaldosteronismo primario es una causa de hipertensión secundaria que recientemente ya es considerada como común, con una prevalencia estimada del 5–13% en los pacientes hipertensos (17) y del 15–20% en pacientes con hipertensión resistente (18). Esta patología se da por una producción autónoma de aldosterona que lleva a suprimir los niveles de renina y donde clínicamente se observa hipertensión, hipokalemia y alcalosis metabólica, aunque solo el 9% de los pacientes van a presentar las tres manifestaciones al tiempo y la presentación más común va a ser la hipertensión con potasio normal (19).

Por su parte, la aldosterona crónicamente elevada lleva a aumento de citoquinas proinflamatorias, lo que se ha relacionado con daño tisular y fibrosis (20), una de las razones por las que se ha observado una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes, incluida la fibrilación auricular (21, 22). Para realizar el diagnóstico se deben medir los niveles séricos de aldosterona y renina, ya que los valores cambian según las unidades de medición y si se evalúa la actividad de renina o renina directa, por ejemplo, en caso de utilizar aldosterona en ng/dl y renina directa en mU/l, el punto de corte

sería 3,7, además, otros puntos de corte pueden ser consultados en la guía de práctica clínica de hiperaldosteronismo primario de la Endocrine Society (23).

Si se observa una relación renina-aldosterona elevada, se debe hacer una prueba confirmatoria, la cual puede realizarse con carga de solución salina, uso de captopril o fludrocortisona (24), en donde se buscan suprimir los niveles de aldosterona, que en caso de continuar elevados y al tener como punto de corte que sean mayores de 6–8 ng/dl luego del estímulo administrado, entonces se realizará el diagnóstico de hiperaldosteronismo y la elección de la prueba confirmatoria dependerá de disponibilidad local.

Luego de tener confirmación funcional, se debe buscar la etiología de sobreproducción, entre las cuales se incluyen: adenoma sobreproductor, hiperplasia adrenal micronodular o hiperplasia adrenal difusa, por lo anterior se debe realizar tomografía de adrenales y, posteriormente, cateterismo de vasos adrenales (CVA), para determinar si es patología uni o bilateral. Con los resultados y según la etiología de la sobreproducción, se definirá el tratamiento, quirúrgico o médico, de acuerdo con el diagnóstico y las características de cada paciente (23). Cabe resaltar que la realización de CVA es de vital importancia, dado que la adrenalectomía unilateral no sería de utilidad en caso de que se trate de una patología bilateral, por lo anterior, si bien es un procedimiento con dificultad técnica y disponibilidad limitada, se deberá realizar en los pacientes con hiperaldosteronismo primario con confirmación bioquímica.

Sin embargo, es importante considerar que existen situaciones en las cuales el CVA no está indicado, según la evidencia actual. Estos casos son los siguientes: 1) pacientes menores de 35 años, ya que los incidentalomas son poco frecuentes en este grupo de edad; 2) pacientes con un alto riesgo quirúrgico, lo que los excluye como candidatos para la cirugía y, por ende, el procedimiento no cambiaría su tratamiento no quirúrgico; 3) pacientes que prefieren recibir únicamente terapia médica y rechazan el tratamiento quirúrgico; 4) pacientes con mutaciones germinales que resultan en hiperaldosteronismo familiar, dado

que estas condiciones son bilaterales; y 5) pacientes con tumores adrenales que presentan características sugestivas de malignidad, en los cuales, independientemente de su funcionalidad según los hallazgos de imagen, se recomienda realizar una adrenalectomía debido a la sospecha de carcinoma adrenocortical (25). Como limitación a nuestro reporte está la no realización de CVA, a pesar de tener indicación, debido a restricciones logísticas asociadas a la situación de pandemia.

Nuestro paciente constituye el cuarto caso publicado en la literatura sobre un quiste con sobreproducción hormonal, confirmado bioquímicamente tanto antes del diagnóstico, como con la evidencia de curación bioquímica en el posoperatorio, lo cual es importante para no descartar la presencia de quistes como posible etiología de producción hormonal ante la presunción de no funcionalidad de los quistes que, si bien es lo más común, la no función no está dada en el 100% de los quistes.

Declaración de fuentes de financiación

El presente artículo no obtuvo financiación externa aparte de la labor de los autores.

Conflictos de interés

Los autores no reportan conflictos de interés para la realización del artículo.

Referencias

- [1] Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1163-8. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2799>
- [2] Goel D, Enny L, Rana C, Ramakant P, Singh K, Babu S, *et al.* Cystic adrenal lesions: A report of five cases. *Cancer Rep.* 2021;4(1). <https://doi.org/10.1002/cnr.2.1314>
- [3] Adam A, Dixon AK, Gillard JH, Schaefer-Prokop C. Grainger & Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging. Londres: Churchill Livingstone; 2021.
- [4] Sakaue T, Okuno Y, Mukai K, Fujita S, Kozawa J, Nishizawa H, *et al.* Coincidence of Large Adrenal Cyst and Prominent Hyporeninemic Hyperaldosteronism. *Case Rep Endocrinol.* 2021;1-6. <https://doi.org/10.1155/2021/8860498>
- [5] Cavallaro G, Crocetti D, Paliotta A, De Gori A, Tarallo MR, Letizia C, *et al.* Cystic adrenal lesions: Clinical and surgical management. The experience of a referral centre. *Int J Surg.* 2015;13:23-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.11.023>
- [6] Clements HA, Wilson MS, Smith DM. Incidental giant cystic pheochromocytoma: a case report and review of the literature. *Scott Med J.* 2020;65(2):64-70. <https://doi.org/10.1177/0036933019900339>
- [7] Escudero MD, Sabater L, Calvete J, Camps B, Labiós M, Lledó S. Arterial hypertension due to primary adrenal hydatid cyst. *Surgery.* 2002;132(5):894-5. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.119313>
- [8] Safioleas MC, Moulakakis KG, Manti C, Kostakis A. Coexistence of Primary Adrenal Hydatid Cyst and Arterial Hypertension: Report of a case and review of the literature. *Acta Chir Belg.* 2006;106(6):719-21. <https://doi.org/10.1080/00015458.2006.11679992>
- [9] Geramizadeh B, Ziyaian B, Maghbou M. Primary Hydatid Cyst of the Adrenal Gland: A Case Report and Review of the Literature. *Iran Red Crescent Med J.* 2011;13(5).
- [10] Horchani A, Nouria Y, Nouria K, Bedioui H, Menif E, Safta ZB. Hydatid Cyst of the Adrenal Gland: A Clinical Study of Six Cases. *Sci World J.* 2006;6:2420-5. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.375>
- [11] Erbil Y, Salmaslıoğlu A, Barbaros U, Bozboru A, Mete Ö, Aral F, *et al.* Clinical and Radiological Features of Adrenal Cysts. *Urol Int.* 2008;80(1):31-6. <https://doi.org/10.1159/000111726>

- [12] Ricci Z, Chernyak V, Hsu K, Mazzariol FS, Flusberg M, Oh S, *et al.* Adrenal Cysts: Natural History by Long-Term Imaging Follow-Up. *Am J Roentgenol.* 2013;201(5):1009-16. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9202>
- [13] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Enfermedades infecciosas: principios y práctica.* Barcelona: Elsevier; 2020.
- [14] Di Cataldo A, Trombatore G, Greco R, Lanteri R, Li Destri G, Licata A. Hydatid disease in a very unusual location: the adrenal gland. A case report. *Chir Ital.* 2003;55(2):275-8.
- [15] Bosnalı O, Moraloğlu S, Celayir A. Adrenal Cystic Lymphangioma. *West Indian Med J.* 2014;64(3):311-2. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.116>
- [16] Foster DG. Adrenal Cysts: Review of Literature and Report of Case. *Arch Surg.* 1966;92(1):131. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01320190133032>
- [17] Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, *et al.* Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2826-35. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1472>
- [18] Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, *et al.* Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet.* 2008;371(9628):1921-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60834-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60834-X)
- [19] Mehdi A, Rao P, Thomas G. Our evolving understanding of primary aldosteronism. *Cleveland Clin J Med.* 2021;88(4):221-7. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20166>
- [20] Lim JS, Park S, Park SI, Oh YT, Choi E, Kim JY, *et al.* Cardiac Dysfunction in Association with Increased Inflammatory Markers in Primary Aldosteronism. *Endocrinol Metab.* 2016;31(4):567. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.4.567>
- [21] Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.015>
- [22] Tsai CH, Chen YL, Pan CT, Lin YT, Lee PC, Chiu YW, *et al.* New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Primary Aldosteronism Receiving Different Treatment Strategies: Systematic Review and Pooled Analysis of Three Studies. *Front Endocrinol.* 2021;12:646933. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.646933>
- [23] Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, *et al.* The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- [24] Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):876-92. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00210-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00210-2)
- [25] Rossi GP. Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(3):160-71. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000407>

TENA®



EXPERTOS EN ROPA INTERIOR ABSORBENTE

Con **TENA** Pants Ultra, juntos generamos bienestar.



Ahora con **zona de ultrabsorbencia** de nueva generación que mantiene al usuario seco por más tiempo evitando irritaciones en la piel.



Para personas activas




Elige **TENA**

www.TENA.com.co

Página del residente

Revisión narrativa

Enfermedad de Graves y orbitopatía tiroidea en el embarazo

Oscar David Lucero Pantoja  ^{1, 2}, Claudia Milena Gómez Giraldo ^{1, 2}

¹Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Lucero Pantoja OD, Gómez Giraldo CM. Enfermedad de Graves y orbitopatía tiroidea en el embarazo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e806. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.806>

Recibido: 26/Julio/2022

Aceptado: 29/Noviembre/2022

Publicado: 14/Junio/2023

Resumen

Introducción: la orbitopatía tiroidea (OT) es una manifestación frecuente de la enfermedad de Graves. En el embarazo, la enfermedad de Graves no controlada representa un reto para el tratamiento por los riesgos que puede ocasionar a la madre y al feto.

Objetivo: revisión actualizada de la enfermedad de Graves y la orbitopatía tiroidea en el embarazo.

Metodología: búsqueda en PubMed, Lilacs y Scielo, incluyendo literatura publicada hasta el 2022, tanto en inglés como en español.

Discusión: la enfermedad de Graves afecta hasta el 0,2% de los embarazos, donde cualquier valor de TSH sérico inferior al límite de normalidad debe evaluarse junto con los valores séricos de T4 total (TT4) o T4 libre y anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAbs). En estos casos, el propiltiouracilo (PTU) es la terapia de primera línea en las primeras 12 semanas de embarazo. Por su parte, la actividad de la OT debe evaluarse con la puntuación de actividad clínica (CAS) y la severidad con la clasificación EUGOGO. Los casos leves requieren de manejo local, mientras que los casos severos requerirán de manejo con corticoides endovenosos. Además, existe el riesgo de defectos congénitos con el uso de ATD, siendo mayor para metimazol (MMI) versus PTU.


En comparación con los controles sanos, el riesgo relativo (RR) de anomalías congénitas fue mayor para CMZ/MMI (RR, 1,28; IC 95%, 1,06–1,54) y PTU (RR, 1,16; IC 95%, 1,08–1,25). El riesgo de CMZ/MMI fue mayor en comparación con el PTU (RR, 1,20; IC 95%, 1,01–1,43).

Conclusión: el diagnóstico y el tratamiento temprano evita desenlaces catastróficos y disminuye la morbilidad materno fetal.

Palabras clave: orbitopatía tiroidea, enfermedad de Graves, embarazo, antitiroideos, metimazol, propiltiouracilo, defectos de nacimiento.

Destacados

- La enfermedad de Graves en el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones materno-fetales. Es fundamental tener un estado eutiroideo en la madre, principalmente en las primeras 12 semanas.
- Se expone la puntuación de actividad clínica (CAS) y la severidad de acuerdo con la clasificación EUGOGO para evaluar la necesidad y el tipo de tratamiento de la OT.
- Tanto el MMI como el PTU se han asociado a defectos congénitos de nacimiento, por lo que su uso se deberá fundamentar en el perfil tiroideo de la madre y los factores de riesgo de reactivación de la enfermedad de Graves.

 **Correspondencia:** Oscar David Lucero Pantoja, carrera 7 #40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia. Correo-e: cmgomez@husi.org.co

Graves' disease and thyroid orbitopathy in pregnancy

Abstract

Background: Thyroid orbitopathy is a common manifestation of Graves' disease. In pregnancy, uncontrolled Graves' disease represents a challenge for treatment due of the risks it can cause to the mother and fetus.

Purpose: Updated review of Graves' disease and thyroid orbitopathy in pregnancy.

Methodology: Searching in the databases: PubMed, LILACS and Scielo, including literature published up to 2022, both in English and Spanish.

Discussion: Graves' disease affects up to 0.2% of pregnancies. Any serum TSH value below the limit of normality should be evaluated along with serum values of total T4 (TT4) or free T4 and anti-TSH receptor antibodies (TRAbs). PTU is the first-line therapy in the first 12 weeks of pregnancy. OT activity should be assessed with the clinical activity score (CAS) and severity with the EUGOGO classification. Mild cases require local management, while severe cases will require intravenous corticosteroid management. There is a risk of congenital defects with the use of ATD, being higher for MMI versus PTU.

Compared to nondisease controls, adjusted risk ratio (RR) for congenital anomalies was increased for CMZ/MMI (RR, 1.28; 95% CI, 1.06–1.54) and PTU (RR, 1.16; 95% CI, 1.08–1.25). The risk of CMZ/MMI was higher compared to PTU (RR, 1.20; 95% CI, 1.01–1.43).

Conclusion: Early diagnosis and treatment prevents catastrophic outcomes and reduces maternal and fetal morbidity and mortality.

Keywords: Thyroid orbitopathy, Graves' disease, Pregnancy, antithyroids, methimazole, propylthiouracil, birth defects.

Highlights

- Graves' disease in pregnancy increases the risk of maternal and fetal complications. It is essential to have a euthyroid state in the mother, mainly in the first 12 weeks.
- The clinical activity score (CAS) and severity according to the EUGOGO classification are presented to assess the need and type of treatment for thyroid orbitopathy
- Both MMI and PTU have been associated with congenital birth defects, so their use should be based on the thyroid profile of the mother and the risk factors for reactivation of Graves' disease.

Introducción

La enfermedad de Graves afecta del 0,1% al 0,2% de los embarazos y aumenta el riesgo de resultados adversos tanto en la madre como en el niño (1, 2, 3). A su vez, la orbitopatía tiroidea (OT) es la complicación extratiroidea más común de la enfermedad de Graves; aunque el embarazo es un estado de mayor tolerancia inmune, la OT puede desarrollarse o empeorar en el 0,2–0,4% de las mujeres embarazadas (4).

La incidencia de hipertiroidismo fetal y neonatal es del 1–5% en las mujeres con antecedente de Graves y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad fetal/neonatal (5); sin embargo, de los tratamientos conocidos, tanto el metimazol (MMI) como el propiltiouracilo (PTU) atraviesan la placenta con una cinética similar y pueden producir hipotiroidismo fetal-neonatal y efectos teratogénicos en el embrión (4, 5).

Las tasas de anomalías congénitas inducidas por MMI son hasta del 4% (aplasia cutis, atresia esofágica y coanas) y para el PTU hasta del 3% (fístula branquial, quistes renales), respectivamente (6), siendo crítico el intervalo de tiempo para la exposición del feto entre las semanas 5–10 (6, 7). Por otro lado, los casos de moderados a severos de OT generalmente requieren terapia inmunosupresora sistémica, usualmente con altas dosis de corticoides, las cuales pueden tener un riesgo añadido en el embarazo, por tanto, el médico se enfrenta a desafíos con respecto a las indicaciones y las opciones de tratamiento, así como al uso de antitiroideos (ATD) y corticoesteroides, por lo que resulta importante el reconocimiento oportuno de esta patología endocrina por la probabilidad de un desenlace fatal del binomio madre/hijo ante la ausencia de un tratamiento apropiado. De acuerdo con lo anterior, nuestro objetivo es hacer una revisión de la literatura acerca de las herramientas diagnósticas y las estrategias terapéuticas.

Materiales y métodos

Se investigó en las bases de datos electrónicas PubMed, Lilacs y Scielo, incluyendo los términos MESH: Pregnancy Methimazole, Carbimazole, propylthiouracil, congenital or abnormality, congenital or birth defect or congenital malformation, Thyroid orbitopathy y Graves' disease, para hacer la búsqueda de la literatura publicada entre los años 2000 y 2022 y se incluyeron artículos en inglés y español. Debido al dilema ético que supone realizar ensayos clínicos aleatorizados, solo se disponen de estudios observacionales, por tanto, se seleccionaron estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos que informaban las estimaciones de la asociación entre los ATD y los defectos de nacimiento en (1) un grupo expuesto

a CMZ/MMI, PTU o ambos fármacos (grupo de exposición); (2) un grupo de control de mujeres sin hipertiroidismo o exposición a ATD en el embarazo (grupo de control) y (3) mujeres con hipertiroidismo que no recibieron tratamiento con ATD en el embarazo (grupo de enfermedad no tratada). Asimismo, se excluyeron los estudios que informaban de las tasas de defectos de nacimiento con otras patologías diferentes a enfermedad de Graves y con uso de medicamentos diferentes a CMZ/MMI y PTU.

El resultado fue el riesgo de anomalías congénitas, incluidos los estudios que informaron los resultados como estimaciones de riesgo absoluto o relativo o los estudios que proporcionaron tablas de frecuencia (figura 1).

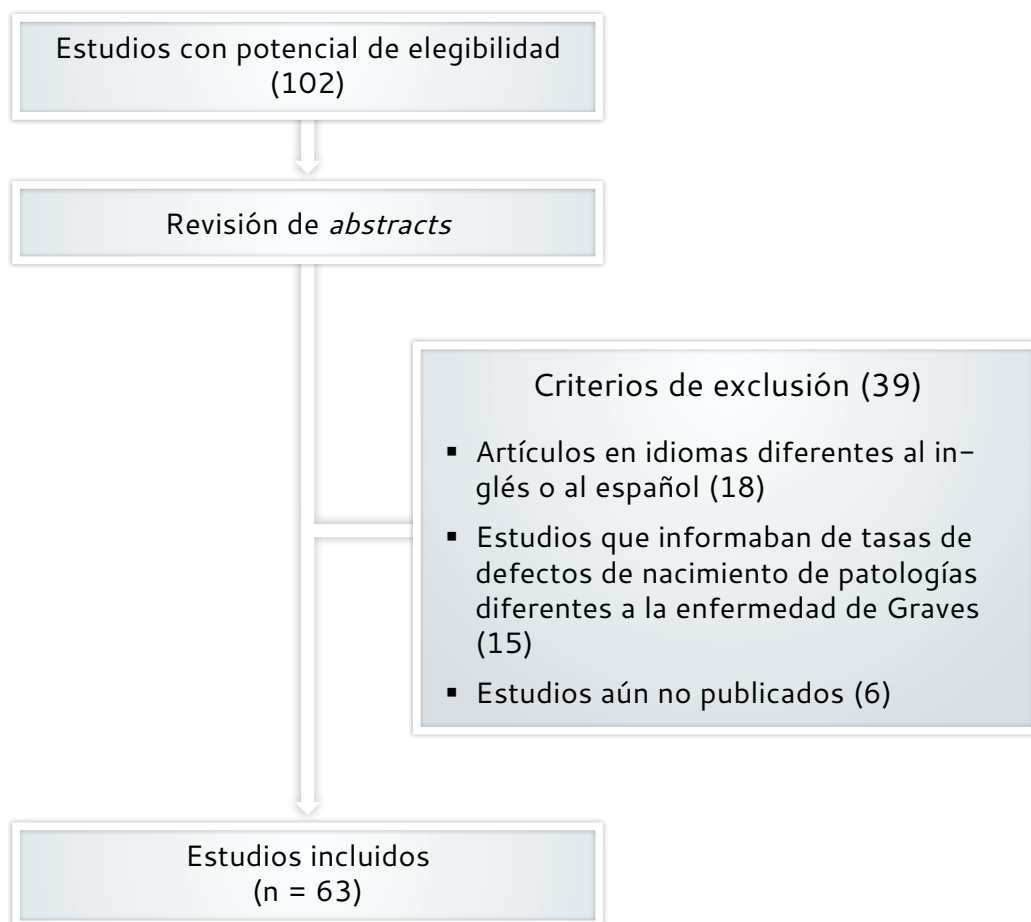


Figura 1. Diagrama de flujo de artículos incluidos

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Fisiopatología

La EG es una enfermedad autoinmune sistémica causada directamente por autoanticuerpos circulantes (Abs) que se unen al receptor de tirotropina (TSH-R) en las células foliculares tiroideas y los fibroblastos orbitarios, induciendo la producción y la liberación de hormona tiroidea, la proliferación de tirocitos, la hiperplasia de la glándula tiroidea (8) y la OT en el 40% de estos pacientes, a través de inflamación autoinmune del tejido conectivo retrobulbar, caracterizada por la presencia de linfocitos y macrófagos y la sobreproducción de matriz de tejido conectivo por fibroblastos (9).

Los anticuerpos estimulantes del TSH-R (TRAb) son el agente causal de los signos y síntomas en la EG. Los TRAb aumentan la adenosina 5'-monofosfato cíclico intracelular cuando están en contacto con el TSH-R e inducen directa y específicamente el estrés oxidativo. De igual manera, la TSH estimula directamente las células diana orbitarias que expresan TSH-R para liberar mucopolisacáridos hidrófilos y citoquinas proinflamatorias, por lo que los TRAb exacerbaban el proceso inflamatorio orbitario con edema local, congestión y exoftalmos resultante (10).

Experimentos *in vitro* recientes han demostrado que el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R) es un actor clave adicional y un autoantígeno relevante en la patogénesis de OT (11). Este autoantígeno se expresa en la superficie de las células diana orbitarias, así como en las células T y B en pacientes con OT. El TSH-R y el IGF-1R se localizan en tirocitos y fibroblastos orbitarios y se han observado IGF-1R-Abs en sujetos con EG u OT (12).

El embarazo tiene un efecto complejo en el curso de los trastornos autoinmunes como la EG. Después de la concepción, las concentraciones circulantes de globulina fijadora de tiroxina (TBG) y de T4 total (TT4) aumentan desde la semana 7 de gestación y alcanzan un pico, aproximadamente, a la semana 16 de gestación. Estas concentraciones permanecen altas hasta el parto (13).

En el primer trimestre, la enfermedad de Graves estable previa al embarazo puede empeorar

transitoriamente debido a la estimulación del receptor de TSH, al aumento de la producción de hormona tiroidea y de los niveles de TRAb, por el aumento de la gonadotropina coriónica humana (hCG) (13). Esta situación genera, posteriormente, una reducción de la concentración sérica de TSH con valores por debajo del límite inferior de 0,4 mU/L hasta en el 15% de las mujeres sanas durante el primer trimestre del embarazo (14).

En el segundo y el tercer trimestre, los niveles de TRAb sufren una caída hasta alcanzar incluso valores indetectables, debido a la tolerancia inmune generada por el aumento de los linfocitos T reguladores, la supresión de la actividad de los linfocitos T helper 1, T helper 2 y la disminución en la proporción de células CD4 + que resulta en una actividad inmune suprimida, esto ocasiona una mejoría de la EG y, generalmente, inactivación de la OT (14).

Finalmente, puede haber una recaída en el periodo posparto, cuando la función inmune vuelve a la normalidad. Si bien esto es cierto que para EG, desafortunadamente, se sabe menos sobre el curso de la OT, en una serie de casos, el 55% de las mujeres con síntomas oculares de leves a moderados desarrollaron proptosis durante el embarazo; por otro lado, de las pacientes con enfermedad preexistente, el 70% tuvieron mejoría o ningún cambio en sus signos oculares y el 30% experimentó empeoramiento en el periodo posparto (15).

Respecto a la OT, uno de los principales contribuyentes al desarrollo y el empeoramiento de la OT durante el embarazo es el cambio fisiológico relacionado con la hipervolemia y sus reflejos en el tejido orbitario. Un aumento del volumen del tejido orbitario puede resultar en el empeoramiento de la OT, ya que cualquier exceso de volumen en el cono orbitario conducirá a una presión de cono elevada, un mayor estiramiento de los músculos rectos y una disminución del drenaje venoso en el seno cavernoso (16). La redistribución rápida de volumen habitual después del parto puede explicar la mejora inmediata de la OT.

Finalmente, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo afectan negativamente la actividad clínica y la gravedad de la OT. La TSH estimula directamente las células diana orbitarias que expresan

TSH-R para liberar mucopolisacáridos hidrófilos y citoquinas proinflamatorias, mientras que el hipertiroidismo se asocia con un aumento notable de los niveles séricos de TSH-R-Ab estimulante (17), por lo tanto, ambas disfunciones tiroideas exacerbaban el proceso inflamatorio orbitario con edema local, congestión y exoftalmos resultantes.

Diagnóstico

En fases iniciales del embarazo, el diagnóstico diferencial principal es el la EG y la tirotoxicosis transitoria gestacional hasta la primera mitad de la gestación. En ambas situaciones, las manifestaciones clínicas comunes incluyen palpitaciones, ansiedad, temblor e intolerancia al calor (18). Una historia cuidadosa y un examen físico son de suma importancia para establecer la etiología, donde los hallazgos de antecedentes de enfermedad tiroidea, sin estigmas de EG (bocio, orbitopatía), un trastorno leve autolimitado, la presencia de hiperémesis gravídica y la ausencia de TRAb, favorecen el diagnóstico de tirotoxicosis transitoria gestacional (19).

Los signos de hipertiroidismo fetal potencial que pueden detectarse mediante ecografía incluyen taquicardia fetal (frecuencia cardíaca > 170 lpm, persistente durante más de 10 minutos), restricción del crecimiento intrauterino, presencia de bocio fetal (el signo ecográfico más agudo de disfunción tiroidea fetal), maduración ósea acelerada, signos de insuficiencia cardíaca congestiva e hidropesía fetal (20).

Como guía para definir un estado eutiroideo estable, se pueden usar dos conjuntos de pruebas de función tiroidea dentro del rango de referencia, con al menos un mes de diferencia y sin cambios en la terapia entre las pruebas. A las mujeres con EG en edad reproductiva se les debe ofrecer asesoramiento previo a la concepción para lograr un estado eutiroideo antes de intentar el embarazo (21). Cualquier valor de TSH sérico inferior al límite de normalidad debe evaluarse junto con los valores séricos de T4 total (TT4) o T4 libre y T3. El diagnóstico bioquímico se confirma en presencia de una TSH sérica suprimida o indetectable y TT4/T4 libre o T3 en suero elevada (22).

La tirotoxicosis transitoria gestacional está caracterizada por FT4 elevada y TSH sérica

suprimida y se diagnostica, aproximadamente, en el 1-3% de las embarazadas (23). En particular, una TSH sérica por debajo de 0,1 mU/L (en algunos casos incluso indetectable) puede estar presente en aproximadamente el 5% de las mujeres en la semana 11 del embarazo (23).

El rango de referencia usual de TSH esperado para el embarazo debe ser guiado por estudios epidemiológicos locales. En países donde no se tengan dichos estudios, como en Colombia, el rango de referencia normal para las concentraciones séricas de TSH en cada trimestre del embarazo se basa en las recomendaciones realizadas de acuerdo con los estudios hechos en Estados Unidos y Europa, para un límite de referencia superior de TSH de 2,5 mU/L en el primer trimestre y de 3,0 mU/L en el segundo y el tercer trimestre (24).

Hasta el 50 % de las mujeres con hiperémesis gravídica pueden tener niveles de TSH suprimida o FT4 elevada. En estos casos, un valor de T3 libre elevada puede ser la prueba más útil para distinguir a los pacientes con hipertiroidismo de aquellos con hiperémesis gravídica, ya que menos del 15 % de las mujeres con hiperémesis tienen elevaciones de T3 libre (25). Además, los anticuerpos contra el receptor de TSH no están presentes en la hiperémesis gravídica y, por tanto, son de utilidad diagnóstica (26).

La actividad clínica de la OT debe evaluarse de acuerdo con el Clinical Activity Score (CAS). Se define como OT activa si CAS es $\geq 3/7$. La clasificación EUGOGO en OT leve, de moderada a severa y con amenaza de pérdida de la visión, ha sido validada en estudios clínicos y de investigación (27) y, por lo tanto, debe utilizarse. La resonancia magnética y la tomografía computarizada de órbitas proporcionan información sobre la cantidad y la distribución de la expansión del tejido orbitario (engrosamiento muscular, aumento del volumen de grasa, apiñamiento apical), no obstante, su uso se encuentra limitado durante el primer trimestre de embarazo. En general, la RM orbitaria está indicada en pacientes con exoftalmos unilaterales o asimétricos, sospecha de neuropatía óptica y eutiroidismo con serología tiroidea normal, mientras que la TC orbitaria está indicada antes de la cirugía de descompresión (28).

Tratamiento

En general, las terapias disponibles incluyen los fármacos antitiroideos, la tiroidectomía y el yodo radioactivo, con uso predominante de ATD en el embarazo. La tiroidectomía se indica excepcionalmente en el segundo trimestre si no hay mejoría con el tratamiento farmacológico, mientras que la ablación con yodo está contraindicada (29).

La inhibición de la desyodación de T4 y la transferencia placentaria inferior de PTU explican por qué el PTU es la terapia de primera línea en las primeras 12 semanas de embarazo (30). Las mujeres embarazadas que reciben MMI y que necesitan terapia continua durante el embarazo deben ser trasladadas a PTU lo antes posible. Al cambiar de MMI a PTU, se debe usar una relación de dosis de 1:20, aunque si se requiere tratamiento con ATD después de las 16 semanas de gestación, no está claro si se debe continuar con la PTU o si la terapia debe cambiarse a MMI (31). Dado que ambos medicamentos se asocian con posibles efectos adversos y el cambio potencial puede conducir a un periodo de control menos estricto, la evidencia actual no permite hacer alguna recomendación respecto al cambio de medicación antitiroidea en este momento, sin embargo, algunos autores (30, 31) sugieren que en el segundo y el tercer trimestre, así como durante el periodo posparto y la lactancia, se reemplace el PTU por MMI para reducir el posible daño hepático asociado a la PTU.

Se han descrito varios estudios observacionales que evaluaron la asociación de ATD con defectos congénitos (tabla 1). Entre los defectos descritos con el MMI/CMZ están: la atresia de coanas, la atresia esofágica, el onfalocele, las anomalías del conducto onfalomesentérico y la aplasia cutis. El desarrollo de estos defectos congénitos fue mayor en niños expuestos a MMI/CMZ frente a los no expuestos (OR 21,8 [21,4–35,4]; IC 95%) (32). Después de la exclusión de estos defectos, la exposición a MMI/CMZ aún reveló un aumento de defectos de nacimiento (OR

1,39 [1,11–1,75]). Por su parte, la exposición a PTU no se había relacionado con defectos de nacimiento a principios de siglo y la mayoría de los estudios observacionales posteriores no encontraron asociación entre el uso materno de PTU en el embarazo temprano y los defectos de nacimiento, incluido el amplio estudio de Yoshihara *et al.*, publicado en el 2012 (33). Estudios posteriores realizados en Dinamarca en el 2013 (32) y en Corea en el 2018 (34) indicaron que la PTU se asoció con una mayor frecuencia de defectos faciales, de cuello y malformaciones del sistema urinario en comparación con los no expuestos, desafiando las pautas clínicas sobre qué medicamento usar. En 2019, Andersen *et al.* publicaron una extensión de la cohorte que incluyó a los recién nacidos entre 1997 y 2016 (35). En esta cohorte extendida se observó una mayor frecuencia de defectos congénitos tras la exposición a PTU, pero la asociación estaba en el límite de la significación estadística.

En un metaanálisis de estudios observacionales se encontró que, en comparación con los controles sanos, el riesgo relativo (RR) para anomalías congénitas fue mayor para CMZ/MMI (RR, 1,28; IC 95%, 1,06–1,54) y PTU (RR, 1,16; IC 95%, 1,08–1,25). El RR entre hipertiroidismo no tratado y defectos de nacimiento fue de 1,15 (IC 95%: 1,02–1,29) y el riesgo de CMZ/MMI fue mayor en comparación con el PTU (RR, 1,20; IC 95%, 1,01–1,43) (36).

En cuanto a la asociación de defectos de nacimiento con la función tiroidea materna, se encontró en un estudio de cohorte solamente al hipotiroidismo manifiesto materno como factor de riesgo para defectos de nacimiento, principalmente del sistema circulatorio, como cardiopatía congénita (35).

Por su parte, el uso de betabloqueadores debe evitarse en la medida de lo posible a largo plazo, porque está relacionado con alteración del flujo placentario, retardo del crecimiento intrauterino, bradicardia fetal, hipoglucemia neonatal y aborto (37, 38, 39).

Tabla 1. Estudios observacionales sobre el uso de metimazol y propiltiouracilo en el embarazo temprano y el resultado de defectos de nacimiento

Autor	Año	País	Origen de los datos	Expuestos (n) ^a	Desenlace en los no expuestos (%)	Desenlace en los expuestos (%)	Asociación ^b
(21)	2013	Estados Unidos	Base de datos de seguros de salud	126	5,9	11,1	Sí
(32)	2013	Dinamarca	Registro nacional de salud	159	5,7	10,1	Sí
(45)	2015	Estados Unidos	Base de datos de seguros de salud	49	4,4	4,1	No
(6)	2017	Suecia	Registro nacional de salud	66	8,0	6,1	No
(34)	2018	Corea	Base de datos de seguros de salud	1840	5,9	8,0	Sí
(43)	2019	Dinamarca	Registro nacional de salud	255	6,7	7,8	No

Notas aclaratorias: a: número de niños expuestos tanto al metimazol como al propiltiouracilo en las primeras 12 semanas de embarazo y b: indica si se observó una asociación entre la exposición a metimazol y propiltiouracilo y los defectos de nacimiento.

Fuente: adaptado de (43).

Discusión

Todos los ATD tienden a ser más potentes en el feto que en la madre, por lo tanto, cuando la madre se convierte en eutiroides, el feto a menudo se trata en exceso. Para evitar un impacto fetal perjudicial, el objetivo del tratamiento es mantener los valores maternos de TT4/FT4 en el límite superior del rango de referencia específico del trimestre o justo por encima del límite superior de referencia dado por el laboratorio. Diferentes sociedades (40, 41) recomiendan que cada laboratorio elabore rangos de referencia propios adaptados a su población y en caso de no disponer de rangos de referencia propios, como en Colombia, la guía ATA del 2017 (3) recomienda un punto de corte mucho más conservador, situando el límite superior de TSH del primer trimestre en 4,0 mU/L y el límite inferior en 0,1 mU/L. Los niveles de FT4 y TSH deben medirse aproximadamente cada 2–4 semanas después del

inicio de la terapia y cada 4–6 semanas después de alcanzar el valor objetivo (40). Si el paciente estaba tomando menos de 10 mg de MMI antes del embarazo y los niveles séricos de hormona tiroidea libre están dentro del rango normal, los ATD pueden suspenderse en la semana 5 con controles semanales de T4 libre y T3 (42).

La interrupción de la terapia con ATD es factible en el 20–30% de las pacientes en el último trimestre de la gestación (43).

La tiroidectomía debe considerarse en casos de contraindicación para ambos ATD, en la paciente que no cumple con la terapia farmacológica y en las que no se logra un estado eutiroides a pesar de altas dosis de ATD (dosis de metimazol > 30 mg/día o propiltiouracilo > 450 mg/día) (44). La cirugía se debe evitar en el primer trimestre del embarazo, ya que se relaciona con aborto y teratogénesis por agentes anestésicos, así como en el tercer trimestre, ya que se ha relacionado

con parto pretérmino (45). Lo ideal es realizarla en el final del segundo trimestre de embarazo, aunque el riesgo de parto pretérmino puede persistir hasta en un 5,5% de los casos (46).

En cuanto al manejo de la OT, en casos leves, la terapia local con lágrimas artificiales, ungüentos, gafas de sol y almohadas más altas por la noche son suficientes. Los casos activos moderados a severos o con amenaza de pérdida de la visión requieren de terapia inmunosupresora sistémica, generalmente con dosis altas de corticosteroide. Se recomienda el uso de metilprednisolona IV como tratamiento de primera línea, donde una dosis acumulada de 4,5 g de metilprednisolona intravenosa en 12 infusiones semanales es el régimen óptimo para los casos de moderados a severos que son los más frecuentes. Alternativamente, las dosis acumulativas más altas que no excedan los 8 g se pueden usar como monoterapia en la mayoría de los casos más graves o con diplopía constante (47).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la interleucina (IL)-6 (48). Además de desempeñar un papel en la activación de los linfocitos T y B como citoquina proinflamatoria, la IL-6 también actúa directamente sobre los preadipocitos orbitales para promover la expansión de volumen, por lo que puede considerarse como un tratamiento de segunda línea para la OT, resistente a los glucocorticoides, de moderada a grave y activa en pacientes no embarazados (49). El tocilizumab o el rituximab son muy prometedores en el manejo de la OT y pueden ser útiles si los pacientes son intolerantes o resistentes al tratamiento inmunosupresor estándar, siendo efectivos en reportes de casos de personas embarazadas (48-52).

El tocilizumab también demostró ser seguro en una madre y su hijo, tanto durante el embarazo como durante la lactancia para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes (53), con una baja transmisión transplacentaria de tocilizumab al momento del nacimiento, niveles muy bajos en la leche materna y ninguna absorción detectada por el niño (54), por lo que podría ser parte del manejo en pacientes con OT, sin embargo, no ha sido probado rigurosamente en grandes ECA (estudios clínicos aleatorizados) frente al actual estándar de atención, es decir, los glucocorticoides

intravenosos en este grupo de población, por lo que las guías aún no han hecho una recomendación fuerte sobre su uso en el embarazo (54).

En población no gestante existe evidencia de fármacos como el micofenolato, tocilizumab, rituximab, ciclosporina y anticuerpos monoclonales anti-IGF-1R, como el teprotumumab, en la disminución de los signos oftálmicos inflamatorios (49). Además, en pacientes no embarazadas, la radioterapia orbitaria mejora significativamente la motilidad de los músculos oculares y la diplopía. Desafortunadamente, estas terapias no han sido evaluadas para el tratamiento de la OT durante el embarazo, por lo que no se recomienda su uso en esta población (48, 49).

Pronóstico

Las complicaciones del embarazo reportadas en mujeres hipertiroideas varían en frecuencia en diferentes estudios e incluyen: aborto espontáneo (10-21%), parto prematuro (3-14%), preeclampsia (2-11%), insuficiencia cardíaca (3-63%), muerte fetal (0-50%), pequeño para la edad gestacional (15-40 %) y tormenta tiroidea durante el parto (1-2 %) (55).

El riesgo de recaída rápida del hipertiroidismo, después de la retirada de la medicación al principio del embarazo, varía entre las pacientes. El riesgo es alto en pacientes que han sido tratados durante un periodo corto (< 6 meses), con niveles suprimidos o bajos de TSH sérica antes del embarazo, que requieran > 5-10 mg de MMI por día o > 100-200 mg de PTU para permanecer eutiroideos, tengan orbitopatía activa o bocio, y con una concentración sérica materna de TRAb > 5 UI/L (aproximadamente tres veces el límite superior de lo normal para el ensayo en el segundo y el tercer trimestre). Este último dato además predijo hipertiroidismo neonatal con 100% de sensibilidad y 43% de especificidad (56, 57).

El cese de la medicación debe recomendarse en el periodo temprano de la gestación, antes de los principales periodos teratogénicos (semanas gestacionales 6-12). Cuando el riesgo de la suspensión se considera alto (TSH-R-Ab alto, OT presente, dosis de MMI > 10 mg/día), se debe administrar la dosis más baja posible de PTU (50-100 mg/día) (58).

Los síntomas y los signos inflamatorios de la OT, así como la actividad clínica de la enfermedad son sensibles a los glucocorticoides endovenosos, con tasas de respuesta promedio del 70 % al 80 % (59), sin embargo, el tratamiento de los glucocorticoides para la OT, incluida la metilprednisolona, durante el tercer trimestre de la gestación, puede estar asociado con una reducción del peso al nacer y la circunferencia de la cabeza (60). La terapia con glucocorticoides durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ruptura prematura de las membranas y la restricción del crecimiento intrauterino. Además, la terapia con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de trastorno hipertensivo del embarazo, diabetes gestacional, osteoporosis, trombosis, trastornos psiquiátricos e infección en las madres (61). Por último, no hay estudios específicos de manejo con esteroides en orbitopatía tiroidea en embarazo (62, 63).

Conclusión

En la gran mayoría de los personas embarazadas, un cuadro clínico sugestivo asociado a una serología TSH-R-Ab positiva ofrece un diagnóstico confiable y rápido de EG, donde PTU es el ATD recomendado durante el primer trimestre del embarazo. En el segundo y el tercer trimestre, así como durante el periodo posparto y la lactancia, donde el PTU se reemplaza por MMI para reducir el posible daño hepático asociado a PTU.

En cuanto al manejo de la OT, la terapia local es suficiente en casos leves. Los casos activos de moderados a severos o con amenaza de pérdida de la visión requieren de terapia inmunosupresora sistémica, generalmente con dosis altas de corticosteroide. Otras terapias como el uso de micofenolato están contraindicadas en el embarazo, los anticuerpos monoclonales anti-IGF-1R, como el teprotumumab o anti-IL6 como el tocilizumab, no han sido evaluados en personas embarazadas, por lo que no se recomienda su uso.

Agradecimientos

Al Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario San Ignacio.

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- [1] Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):238–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X)
- [2] Chen CH, Xirasagar S, Lin CC, Wang LH, Kou YR, Lin HC. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study. *BJOG.* 2011;118(11):1365–73. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03019.x>
- [3] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown R, Chen H, Dosiou C, *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- [4] Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *J Thyroid Res.* 2013;2013:182472. <https://doi.org/10.1155/2013/182472>
- [5] Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, *et al.* Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y>
- [6] Andersen SL, Vestergaard P, Olsen J. Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: a Danish nationwide case-cohort study. *Thyroid.* 2018;28(4):537–46. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0425>

- [7] Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):R13–20. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0135>
- [8] Diana T, Daiber A, Oelze M, Neumann S, Olivo P, Kanitz M, *et al.* Stimulatory TSH-receptor antibodies and oxidative stress in Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3668–77. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00509>
- [9] Wall JR, Lahooti H, Hibbert EJ, Champion B. Relationship between Clinical and Immunological Features of Thyroid Autoimmunity and Ophthalmopathy during Pregnancy. *J Thyroid Res.* 2015:698470. <https://doi.org/10.1155/2015/698470>
- [10] Smith TJ, Janssen J. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019;40(1):236–67. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00066>
- [11] Krieger CC, Sui X, Kahaly GJ, Neumann S, Gershengorn M. Inhibition of TSH/IGF-1 Receptor Crosstalk by Teprotumumab as a Treatment Modality of Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1653–60. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab824>
- [12] Taylor PN, Zhang L, Lee RW, Muller I, Ezra D, Dayan C, *et al.* New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):104–16. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0305-4>
- [13] Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Front Endocrinol.* 2017;30:8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00137>
- [14] García Botina, HD, Córdoba Ramírez N, Builes Barrera CA. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos tiroideos durante el embarazo: un enfoque para el cuidado integral del binomio madre-hijo. *Iatreia.*;26(2):172–84. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.14372>
- [15] Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(5):1036–40. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-5-1036>
- [16] Meyer P, Das T, Ghadiri N, Murthy R, Theodoropoulou S. Clinical pathophysiology of thyroid eye disease: the cone model. *Eye.* 2019;33(2):244–53. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0302-1>
- [17] Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr Pract.* 2020;26(1):97–106. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0363>
- [18] Botushanov NP, Botushanov AN, Botushanova AD. Graves' Disease and Pregnancy. En: Gensure R. editor. *Graves' Disease.* Londres: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.97640>
- [19] Wémeau L, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(6):599–607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
- [20] Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2007;17:767–72. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0003>
- [21] Korelitz JJ, McNally DL, Masters MN, Li S, Xu Y, Rivkees S. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States. *Thyroid.* 2013;23:758–65. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0488>
- [22] Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med (Lond).* 2023;23(2):125–128. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0018>

- [23] Gargallo Fernández M. Hipertiroidismo y embarazo. *Endocrinol Nutr.* 2013 nov 1;60(9):535-43. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.006>
- [24] Laurberg P, Andersen SL. Endocrinology in pregnancy: Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:R219-30. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0410>
- [25] Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller E, Petrovic I, Braveman L, *et al.* Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:260-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.10.042>
- [26] Lazarus JH. Management of hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrine.* 2014;45(2):190-4. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0086-9>
- [27] Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, *et al.* Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989;73:639-44. <https://doi.org/10.1136/bjo.73.8.639>
- [28] Muller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Practice and Research: Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:259-71. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.11.009>
- [29] Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, *et al.* Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol (París).* 2018 ;79(6):618-35. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.003>
- [30] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid.* 2014;24(10):1533-40. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0150>
- [31] Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2354-9. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7573>
- [32] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4373-81. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2831>
- [33] Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, *et al.* Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2396-403. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2860>
- [34] Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a Nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;168:405-13. <https://doi.org/10.7326/M17-1398>
- [35] Andersen SL, Knosgaard L, Olsen J, Vestergaard P, Andersen S. Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:6040-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01343>
- [36] Morales DR, Fonkwen L, Nordeng HME. Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies with methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(10):3890-900. <https://doi.org/10.1111/bcp.14805>
- [37] 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):1-272. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [38] Li X, Liu G, Ma J, Zhou L. Risk of congenital anomalies associated with antithyroid treatment during pregnancy: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(6):453-9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(06\)12](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(06)12)
- [39] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci M, *et al.* Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy

- (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:273–85. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666>
- [40] Zhang D, Cai K, Wang G, Xu S, Mao X, Zheng A, *et al.* Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore).* 2019 en.;98(4):e14245. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014245>
- [41] Velasco I, Vila L, Goya M, Oleaga A, de la Calle M, Santamaria FJ. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEEN-SEGO sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo. *Endocrinol, Diabetes Nutr.* 2022;70(supl. 1):38–50. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.03.003>
- [42] Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nature Rev Endocrinol.* 2022;18(3):158–71. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>
- [43] Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res.* 2020 jun. 27;13:11. <https://doi.org/10.1186/s13044-020-00085-8>
- [44] Nguyen CT, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):232–240. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000492>
- [45] Lo JC, Rivkees SA, Chandra M, Gonzalez J, Korelitz J, Kuzniewicz M. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid.* 2015;25:698–705. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0434>
- [46] González EM, Melo LJ, Ramírez VC, Imitola A. Tiroidectomía en paciente embarazada con enfermedad de Graves sin respuesta a tratamiento médico: reporte de caso. *Universitas Medica.* 2020;61(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-3.grav>
- [47] Gómez C, Imitola A, Taboada LB, Henao DC, Marín LF, Camargo J, *et al.* Thyroid orbitopathy: Management protocol based on review of the evidence. *Rev Colomb Endocrinol, Diabet Metab.* 2019;6(3):210–7. <https://doi.org/10.53853/encr.6.3.535>
- [48] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez F, *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:181–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.038>
- [49] Bartalena L, Kahaly G, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, *et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43–67. <https://doi.org/10.1530/eje-21-0479>
- [50] Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, Ezra D. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD012984. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012984.pub2>
- [51] Sanchez-Bilbao L, Martinez-Lopez D, Revenga M, *et al.* Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients. *J Clin Med.* 2020;9(9):2816. <https://doi.org/10.3390/jcm9092816>
- [52] Perez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sanchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-resistant Graves' orbitopathy treated with tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience. *J Clin Med.* 2021;10(4):706. <https://doi.org/10.3390/jcm10040706>
- [53] Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, Takai C, Goto M, Nakajima K, *et al.* Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. *Rheumatology.* 2019;58(8):1505–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez100>

- [54] Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, *et al.* Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 oct. 1;46(2):238–45. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.004>
- [55] Córdoba Ramírez N, García Botina HD, Builes Barrera CA. Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas. *Iatreia.* 2013;26(2):185–96. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.14373>
- [56] Lalaguna Mallada P, Peralez Martínez JI, Congost Marín S, Odriozola M, Vara Callau M, Conde Barreiro S, *et al.* Hipertiroidismo neonatal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6(2):89–94. <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E16/P1-E16-S598-A310.pdf>
- [57] Caron P. Management of thyrotoxicosis and pregnancy: Review of the current literature and an update of the care pathway. *Ann Endocrinol (París).* 2022;83(4):226–31. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.01.006>
- [58] Ashkar C, Sztal-Mazer S, Topliss DJ. How to manage Graves' disease in women of childbearing potential. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2022;1– 6. <https://doi.org/10.1111/cen.14705>
- [59] Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3704–20. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646>
- [60] Agrawal M, Lewis S, Premawardhana L, Dayan C, Taylor P, Okosieme O. Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2022 jun.;96(6):857–68. <https://doi.org/10.1111/cen.14646>
- [61] Tosounidou S, Gordon C. Medications in pregnancy and breastfeeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:68–76. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.10.007>
- [62] Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid Eye Disease. *Life.* 2022;12(12):2084. <https://doi.org/10.3390/life12122084>
- [63] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce S. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167–86. <https://doi.org/10.1159/000490384>

Historia de la Endocrinología

Traducción

El papel de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes

Bernardo A. Houssay

Cómo citar: Houssay BA. El papel de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes. Traducido al español por Orlando Mejía Rivera. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e807. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.807>

Recibido: 27/Febrero/2023

Aceptado: 24/Mayo/2023

Publicado: 19/junio/2023

Resumen

El 12 de diciembre de 1947, el galardonado Premio Nobel de Medicina, doctor Bernardo Houssay, pronunció su lectura titulada «El papel de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes». En ella sintetizó sus investigaciones de varias décadas en las que demostró 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 resaltaron, entre otros, el efecto diabetogénico de los extractos hipofisarios, 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 pancreatetectomizados y a los cuales se les agregó una hipofisectomía.

Esta es la primera versión al español de la lectura Nobel de Houssay, autorizada por la Fundación Nobel.

Palabras clave: Bernardo Houssay, diabetes, anterohipófisis, insulina, hipofisectomía, Premio Nobel.

Nota sobre la traducción

Lectura del Nobel del 12 de diciembre de 1947. Título original: "The Role of the Hypophysis in Carbohydrate Metabolism and in Diabetes". Versión al español de Orlando Mejía Rivera (profesor titular de Medicina Interna y Humanidades Médicas, programa de Medicina, Universidad de Caldas). Traducción autorizada por la Fundación Nobel para la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Derechos reservados de © The Nobel Foundation 1947. Al tener derechos reservados, esta traducción no está cubierta por la licencia Creative Commons 4.0 BY-NC-ND que usa la revista en todos sus textos publicados.

About the translation

Nobel lecture of December 12, 1947. Original title: "The Role of the Hypophysis in Carbohydrate Metabolism and in Diabetes". Spanish version by Orlando Mejía Rivera (Full Professor of Internal Medicine and Medical Humanities, Medicine Program, University of Caldas). Translation authorized by the Nobel Foundation for the Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Copyright © The Nobel Foundation 1947. As this translation is copyrighted, it is not covered by the Creative Commons 4.0 BY-NC-ND license used by the journal in all its published texts.

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

Abstract

On December 12, 1947, Dr. Bernardo Houssay, winner of the Nobel Prize in Medicine, gave a lecture entitled "The role of the hypophysis in carbohydrate metabolism and diabetes". In it, he summarized his research over several decades in which he demonstrated the diabetogenic effect of the anterohypophysis, its relationship with carbohydrate metabolism and its antagonistic role with pancreatic insulin.

The various experiments with toads and dogs began in 1929 and the last ones were carried out in 1945. This series of experiments highlighted, among others, the diabetogenic effect of hypophysiary extracts; the appearance of great sensitivity to insulin and its hypoglycemic effect after hypophysectomy; the appearance of insulin resistance in hypophysectomized toads after injection of extracts from the anterior hypophysis; the attenuation of symptoms and signs of diabetes mellitus in toads and dogs that were pancreatectomized and to which a hypophysectomy was added.

This is the first Spanish version of Houssay's Nobel lecture, authorized by the Nobel Foundation.

Keywords: Bernardo Houssay, Diabetes, Anterohypophysis, Insulin, Hypophysectomy, Nobel Prize.

Las sustancias nutritivas utilizadas en mayor cantidad por los mamíferos son los hidratos de carbono. Estos son ingeridos con los alimentos o producidos por el hígado, y luego de ser convertidos en glucosa son utilizados por todas las células del organismo, especialmente por los músculos, que constituyen casi la mitad de la masa corporal.

La producción y el consumo de hidratos de carbono están tan bien regulados que el nivel de azúcar en la sangre es constante; cualquier aumento o descenso accidental del azúcar en la sangre se compensa rápidamente. La invariabilidad del nivel de azúcar en sangre se mantiene mediante un mecanismo fisiológico complejo, un mecanismo homeostático del mismo orden que los que mantienen la temperatura corporal, la presión arterial o el ritmo cardíaco en niveles normales y controlan muchas otras funciones. El propio nivel de azúcar en sangre es un factor importante en muchos procesos químicos y fisiológicos.

El hígado es el órgano principal en la regulación del nivel de azúcar en la sangre. Si se extirpa el hígado se produce una hipoglucemia progresiva que lleva a la muerte. Tras una hepatectomía no es posible provocar hiperglucemia, sea cual sea el agente o procedimiento empleado, tanto si el animal era diabético como si no lo era antes de la extirpación del hígado. Tampoco es posible producir ninguna forma de diabetes en animales hepatectomizados. Por otra parte, cuando hay hiperglucemia el hígado disminuye o cesa la producción de azúcar y lo almacena.

La producción y el consumo de glucosa y, por tanto, el nivel de azúcar en la sangre, están controlados por un equilibrio endocrino funcional. Este mecanismo actúa sobre el hígado —órgano que produce y almacena glucosa— y sobre los tejidos consumidores de glucosa, por medio de hormonas que intervienen en los procesos químicos del metabolismo de los hidratos de carbono.

La secreción de cada órgano endocrino está controlada por un mecanismo fisiológico. Por ejemplo, el páncreas segrega insulina en cantidades adecuadas para mantener un nivel normal de azúcar en sangre, y el nivel de azúcar en sangre regula la cantidad de insulina segregada. Así, la hiperglucemia aumenta la secreción de insulina y la hipoglucemia la disminuye o la inhibe por completo. Esta regulación de la secreción de insulina se mantiene incluso cuando el páncreas se reduce quirúrgicamente a una séptima parte de su masa normal, o cuando además del páncreas intacto *in situ* se injertan otros cuatro en la circulación. En ambos casos, la glucemia se mantiene constantemente en un nivel normal. La inervación extrínseca del páncreas no es necesaria para la regulación de la secreción de insulina; la respuesta del páncreas desnervado a los cambios del azúcar en sangre solo difiere en pequeños detalles de la respuesta del páncreas normal.

No solo se regula la secreción de cada glándula en función de las necesidades orgánicas de cada momento, sino que también existe un equilibrio

entre las secreciones de las distintas glándulas. La glucemia y la producción y consumo de glucosa se mantienen dentro de unos límites normales, por lo que existe un equilibrio entre las glándulas de secreciones internas que reducen la glucemia (páncreas) y las que la elevan (anterohipófisis, suprarrenales, tiroides, etcétera).

En 1907, cuando era estudiante de medicina, me atrajo el estudio de la hipófisis porque la imagen microscópica mostraba actividad glandular y sus lesiones se acompañaban de graves alteraciones orgánicas, como acromegalia, enanismo, etcétera.

La frecuencia de glucosuria o diabetes en la acromegalia ha sido notificada en numerosas ocasiones; Atkinson la encontró en el 32,8 % de 817 casos de la enfermedad publicados hasta 1938. Además, los extractos del lóbulo posterior de la hipófisis producen efectos farmacológicos rápidos, entre ellos una hiperglucemia transitoria (Borchardt, 1908). Por lo tanto, se aceptaba comúnmente qué si la hipófisis desempeñaba un papel en el metabolismo de los hidratos de carbono, sería debido a la actividad de su lóbulo posterior.

Un año después del descubrimiento de la insulina se organizó en mi laboratorio un estudio sistemático de la influencia de las glándulas endocrinas en actividad. Con Magenta (1924-1927-1929) descubrí que los perros hipofisectomizados eran hipersensibles a la acción tóxica e hipoglucémica de la insulina. En 1925, encontré el mismo hecho en el sapo (con Mazzocco y Rietti); y en 1929, ayudado por la señorita Potick vi que la administración de pars distalis prevenía o corregía la hipersensibilidad a la insulina en sapos hipofisectomizados.

El siguiente paso consistió en la extirpación del páncreas en perros y sapos hipofisectomizados (con Biasotti en 1930). La extirpación de la hipófisis o de su *pars distalis* produjo una atenuación considerable de la gravedad de la diabetes pancreática. La inyección o implantación del lóbulo anterior de la hipófisis restablecía o incluso aumentaba la gravedad habitual de la diabetes.

Este trabajo, realizado en 1930, demostró que: (a) el lóbulo anterior de la hipófisis tiene un papel importante en el control fisiológico

del metabolismo; (b) la hipófisis es un factor que condiciona la gravedad de la diabetes; (c) la inyección del lóbulo anterior de la hipófisis tiene un efecto diabetógeno. Luego, se demostró también el efecto diabetógeno en perros con un páncreas quirúrgicamente reducido (Houssay, Biasotti, Di Benedetto y Rietti, 1932) o con un páncreas intacto (Evans *et al.*, 1932). Se produjo una diabetes permanente mediante un tratamiento prolongado con el extracto del lóbulo anterior de la hipófisis en perros con un páncreas reducido (Houssay, Biasotti, Di Benedetto y Rietti, 1932) o intacto (Young, 1937).

Tras la hipofisectomía total, o la extirpación de la *pars distalis*, cuando se mantiene a los animales en ayunas, se produce con facilidad una hipoglucemia grave y a veces mortal. Estos animales también son muy sensibles a los agentes hipoglucemiantes, como la insulina y la floridzina. La hiperglucemia producida por la administración de adrenalina o glucosa es seguida en algunos casos por una intensa hipoglucemia y convulsiones. La inyección de pars distalis aumenta la resistencia a la insulina y a la floridzina. Este efecto ha sido denominado glucotrópico por Young (1936-1938).

El glucógeno hepático y muscular disminuye rápidamente en animales hipofisectomizados en ayunas. Las inyecciones hipofisarias inhiben esta disminución especialmente respecto al glucógeno muscular y esta acción se produce también en ausencia de las suprarrenales (Russell, Bennett); la movilización del glucógeno hepático por la insulina o la adrenalina es en algunas especies más lenta en los animales hipofisectomizados que en los normales.

La extirpación de la hipófisis, o de la *pars distalis*, atenúa notablemente la gravedad de la diabetes pancreática y floridzínica. Los perros pancreatectomizados hipofisectomizados muestran las siguientes diferencias con respecto a los perros pancreatectomizados: (a) sobreviven mucho tiempo, las heridas cicatrizan bien y las infecciones son menos frecuentes; (b) hay una pérdida de peso lenta y gradual; (c) la pérdida de nitrógeno es menos considerable; (d) la hiperglucemia y la glucosuria son menos marcadas y a veces están ausentes; el ayuno produce un descenso notable de la glucemia y una disminución de la glucosuria;

(e) se producen crisis hipoglucémicas espontáneas, generalmente debidas a la subalimentación o al ayuno, y hay hipersensibilidad a la insulina; f) las crisis hipoglucémicas pueden prevenirse con dietas ricas en hidratos de carbono o proteínas, pero no con grasas; la inyección de glucosa salva la vida del animal cuando ha caído en una crisis hipoglucémica; (g) hay poca disminución del glucógeno hepático y muscular si la diabetes no es grave, y en algunos casos se encuentran las mismas concentraciones que en los controles; (h) cuando se inyecta glucosa, sólo una parte de ella, y a veces ninguna, se excreta por la orina; (i) la curva de glucemia tras la administración de glucosa es intermedia entre las de los perros pancreatectomizados y los normales; (j) tras la administración de glucosa, se produce un aumento moderado del cociente respiratorio en algunos casos, pero no en todos; (k) el aumento de la cetonemia y la cetonuria es notablemente pequeño; (l) el aumento de la lipemia y la colesterolemia no es considerable; (m) el aumento de la tasa metabólica basal es menor que en los controles pancreatectomizados; (n) la relación D/N^{1*} en orina también es menor que en los controles.

Los animales pancreatectomizados hipofisectomizados utilizan más glucosa que los pancreatectomizados, pero menos que los animales normales. El consumo de proteínas no aumenta tanto como en los pancreatectomizados; la pequeña cantidad de cetonuria apunta a una disminución del consumo de grasas.

El efecto diabetógeno de la hipófisis se observó por primera vez en animales en los que se habían extirpado tanto la hipófisis como el páncreas. Más tarde, en 1937, se demostró en: (a) perros con el páncreas reducido quirúrgicamente (Houssay, Di Benedetto y Rietti); (b) conejos normales (Baumann y Marine); (c) cachorros normales.

Las inyecciones diarias de extracto antihipofisario provocan al cabo de dos o tres días un aumento de la glucemia y diabetes hipofisaria en perros y gatos. En el perro la glucemia se incrementa de lo normal a 150 a 300 mg por ciento; hay glucosuria; aumentan la cetonemia y la cetonuria; y hay poliuria y polidipsia. La inyección de glucosa va seguida de una curva de glucemia

típica de una diabetes y el cociente respiratorio no aumenta o aumenta muy poco. El animal se vuelve resistente a la insulina.

La hipófisis de todos los vertebrados tiene este efecto diabetógeno en animales de su propia especie y de otras especies. La *pars distalis* es responsable del efecto diabetógeno, el lóbulo posterior tiene poca actividad a este respecto. El principio activo diabetógeno se destruye rápidamente a temperatura ambiente, por lo que los extractos deben conservarse a una temperatura próxima a 0°C.

El principio activo es una proteína. Young ha obtenido un extracto concentrado, pero no ha sido preparado en forma pura, por lo que aún no es posible decir si se trata de una hormona hipofisaria separada, diferente de las ya conocidas. Se supone erróneamente que he descrito una hormona diabetógena. He descrito una propiedad, o un factor, o una acción diabetógena del extracto, sin haber dicho que este efecto se debía a una hormona diabetógena. La regulación del metabolismo de los carbohidratos es una función normal de la hipófisis, pero ciertamente la producción de diabetes no es una de sus funciones normales. No obstante, una hipófisis activa, incluso cuando funciona normalmente, aumenta la gravedad de la diabetes.

El efecto diabetógeno de la hipófisis depende del hígado. No se puede obtener en el sapo pancreatectomizado hipofisectomizado si se ha extirpado el hígado. La hepatectomía provoca un rápido descenso de la glucemia de los perros o sapos con una diabetes hipofisaria. Por otra parte, la destrucción del diencéfalo o la extirpación de todo el cerebro, o la extirpación de los riñones, las suprarrenales, la tiroides, los pulmones y todo el tubo digestivo no impiden el efecto diabetógeno.

En el sapo y en el perro, la adrenalectomía disminuye pero no suprime el efecto diabetógeno del extracto del lóbulo anterior, que puede obtenerse en perros adrenalectomizados, en los que se ha reducido quirúrgicamente el páncreas, y que se mantienen vivos mediante tratamiento con desoxicorticosterona y sal o incluso con cloruro sódico solo. Los experimentos de Long demuestran que la hormona adrenocorticotrófica de la hipófisis, al liberar hormonas corticoadrenales,

¹ * Relación dextrosa/nitrógeno (nota del traductor).

participa en el efecto diabetógeno; pero mis propios experimentos demuestran que existe una acción diabetógena hipofisaria que tiene lugar cuando no hay glándulas suprarrenales.

Existen factores pancreáticos y extrapancreáticos en la producción de la diabetes hipofisaria.

Extrapancreáticos: los factores se demuestran por: (1) el efecto diabetógeno obtenido en animales hipofisectomizados pancreatetectomizados; (2) el aumento de la gravedad de la diabetes en perros pancreatetectomizados tratados con extracto anterohipofisario; (3) el aumento de la resistencia a la insulina que precede y acompaña a la diabetes hipofisaria; (4) el hecho de que la hiperglucemia y la diabetes se producen antes de que haya lesiones visibles en las células beta de los islotes, y antes de que disminuya la secreción de insulina.

Después de dos a cuatro días de hiperglucemia provocada por la inyección de extractos anterohipofisarios, las células beta muestran signos de daño y la secreción de insulina disminuye. Las células beta se desgranulan, se hinchan, se vacuolizan y presentan una degeneración hidrópica. En la mayoría de los casos no hay secreción de insulina o se reduce considerablemente. Esto puede demostrarse injertando el páncreas de estos animales en la circulación de un animal diabético. Un páncreas normal restablece el nivel normal de azúcar en sangre en tres a cinco horas y lo mantiene, mientras que el páncreas extraído de un animal con diabetes hipofisaria tiene poco o ningún efecto sobre el azúcar en sangre.

Si al cabo de unos días se interrumpe el tratamiento anterohipofisario, la condición diabética desaparece, la glucemia vuelve a un nivel normal y, más tarde, las células beta recuperan su aspecto normal. Si se continúan las inyecciones diarias de extractos anterohipofisarios durante varias semanas, las células beta muestran primero núcleos picnóticos y luego desaparecen gradualmente en gran número. En esta fase, aunque se interrumpa el tratamiento hipofisario, los animales siguen siendo diabéticos de forma permanente, la degeneración de las células beta continúa y el páncreas deja de segregar insulina.

El cuadro diabético que aparece durante el tratamiento hipofisario y que desaparece cuando se interrumpe dicho tratamiento debe denominarse diabetes hipofisaria. Las lesiones de las células beta son reversibles. Las condiciones diabéticas que persisten cuando se interrumpe el tratamiento hipofisario se denomina diabetes metahipofisaria. Es una diabetes pancreática debida a lesiones irreversibles de las células beta. Se produce por la inyección de extracto hipofisario, pero persiste sin este tratamiento.

En la diabetes hipofisaria hay un marcado aumento de la resistencia a la insulina, mientras que en la diabetes metahipofisaria la resistencia a la acción de la insulina es normal o solo está ligeramente aumentada. Es posible que en la acromegalia, en algunas etapas de la enfermedad haya una diabetes hipofisaria y en otras una diabetes metahipofisaria.

Existe un cierto antagonismo entre la hipófisis y el páncreas. Así, a medida que se reduce progresivamente la masa del páncreas por extirpación de porciones cada vez mayores, disminuye la dosis de extracto hipofisario necesaria para provocar la diabetes. Recíprocamente, en los animales hipofisectomizados se produce una hipersensibilidad a la insulina y, en ayunas, su glucemia y glucógeno descienden más rápida y marcadamente que en los animales normales.

La anterohipófisis no es necesaria para el desarrollo y mantenimiento normal del páncreas, por lo que no existe un efecto pancreatotrófico fisiológico de la hipófisis sobre el páncreas. La hipofisectomía no provoca una pérdida de peso del páncreas en los perros, ni de la masa insular en varias especies en las que se ha examinado; por el contrario, se produce un aumento de los islotes. El contenido pancreático y la secreción de insulina son normales.

Los extractos anterohipofisarios pueden producir dos efectos opuestos en los islotes: a) estimulación e hiperplasia; b) atrofia e hipofunción. Se observa uno u otro efecto según la dosis administrada, la cantidad de tejido de los islotes y la especie animal.

Las lesiones en los islotes y la disminución de la secreción de insulina se deben a dos factores: (a) el efecto del extracto anterohipofisario; y (b)

la hiperglucemia. No se deben exclusivamente a la hiperglucemia, como lo demuestra el hecho de que se hayan mantenido los mismos niveles de glucemia durante cuatro días mediante la inyección continua de glucosa y mediante inyecciones de extractos hipofisarios. Sólo el tratamiento hipofisario produjo lesiones de los islotes y disminución o ausencia de secreción de insulina.

El mecanismo por el cual la anterohipófisis controla el metabolismo de los carbohidratos se conoce todavía de manera imperfecta.

Los perros hipofisectomizados utilizan las proteínas y los hidratos de carbono ingeridos en la comida, pero durante el ayuno completo, o ayuno proteico, la desagregación de las proteínas corporales es más lenta que en los perros normales. La hipofisectomía también reduce la degradación de la proteína corporal en la diabetes pancreática y la diabetes floridzínica. Parece, pues, que la hipofisectomía disminuye la capacidad del organismo para catabolizar las proteínas corporales y para formar glucosa a partir de estas proteínas.

La cetonuria también es inferior a la normal en los animales hipofisectomizados en condiciones basales y en el estado diabético, cualquiera que sea su origen, por lo que el consumo de grasas también parece estar reducido. Hay una adecuada utilización de los hidratos de carbono en los animales hipofisectomizados. Experimentos en ratas (Fisher, Russel y Cori, 1936) y conejos (Greeley, 1935-1940) muestran que existe un consumo preferencial de glucosa, por encima de lo normal. Estos investigadores creen que ésta es la alteración metabólica fundamental producida por la hipofisectomía. En el perro no se ha demostrado este consumo preferencial de glucosa por encima de lo normal. Además, podría ser el efecto de un catabolismo subnormal e insuficiente de proteínas y grasas.

La hipófisis es un regulador muy importante de la función homeostática del hígado. En la insuficiencia hipofisaria, la formación de glucosa por el hígado no aumenta durante la hipoglucemia, como ocurre en los animales normales. Durante el ayuno o la diabetes, la formación de glucosa a partir de proteínas también es menor. Por otra

parte, un exceso de hipófisis anterior produce hiperglucemia debido a la disminución del consumo periférico de glucosa y a la falta de inhibición de su formación hepática.

Recientemente, Price, Cori y Colowick (1945-1947) han demostrado que la anterohipófisis inhibe la hexoquinasa y que la insulina contrarresta esta inhibición. Es el primer caso en el que se ha demostrado que una hormona, o más bien dos hormonas, actúan sobre un proceso enzimático de importancia en el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, este importante descubrimiento no explica todos los hechos; por ejemplo, la hipersensibilidad a la insulina de los animales hipofisectomizados.

Una de las funciones metabólicas más importantes de la hipófisis es el papel que desempeña en la formación de proteínas de las que depende el crecimiento. La hormona del crecimiento aumenta la fijación de sustancias nitrogenadas y la formación de proteínas corporales. Las ratas hipofisectomizadas con alimentación forzada^{2*} forman más grasa y menos proteínas que los controles. Las proteínas ingeridas se catabolizan en mayor proporción que en los animales normales.

Young (1940-1944) supone que la hormona de crecimiento de la hipófisis induce la fijación del nitrógeno y la utilización de la glucosa cuando hay insulina y de este modo provoca el crecimiento. Cuando no hay suficiente insulina el azúcar no se utiliza, sino que se excreta, es decir, se produce un efecto diabético. Sus principales argumentos son los siguientes: (1) una dosis de extracto hipofisario que es rápidamente diabética en el animal diabético adulto sólo provoca crecimiento en los cachorros; estos animales jóvenes no se vuelven diabéticos hasta que después de varios meses de tratamiento dejan de crecer; (2) en la rata el extracto aumenta el tejido de los islotes, el animal crece y no hay diabetes; (3) los extractos diabéticos para el perro sólo provocan crecimiento en la rata; (4) la hormona de crecimiento pura aumenta la glucosuria en ratas pancreatectomizadas de forma subtotal; (5) la fijación de nitrógeno provocada por el extracto

² * Se entiende que usaron sondas o tubos nasogástricos, u otros procedimientos similares (nota del traductor).

hipofisario está condicionada por la cantidad de tejido de los islotes o de insulina.

Long (1942) considera que la acción metabólica de la hipófisis depende de la hormona del crecimiento, de las hormonas adrenotróficas y tirotróficas.

Los trabajos que se han realizado en mi laboratorio sobre este tema han contado con la colaboración de los doctores: Lewis, Giusti, Mazzocco, Rietti, Potick, Biasotti, Braier, Di Benedetto, Gerschman, Aubrun, Campos, Lanari, Curutchet, Cicardo, Etcheverry, Foglia, Sammartino, Magdalena, Ferrer-Zanchi, Savino, Hug, Novelli, Orias, Parodi, Leloir, Artundo,

Lascano-Gonzalez, Gofialons, Riet-Correa, Stoppani, Dambrosi, Dosne, Fernandez, A. Houssay, H. Houssay, Smyth, Pasqualini, Marenzi, De Robertis y otros.

El metabolismo de los carbohidratos y otros procesos metabólicos están regulados por el equilibrio que se mantiene entre la secreción de varias glándulas endocrinas. La diabetes y otras enfermedades metabólicas son una perturbación de este equilibrio endocrino. Aún quedan muchos problemas por resolver, pero sin duda la hipófisis es uno de los órganos más importantes en la regulación del metabolismo y el centro de la constelación endocrina.

MEJOR CONTROL GLUCÉMICO

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

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

En 12 semanas:
Reduce significativamente la Hb1Ac.³

NUTRICIÓN ESPECIALIZADA DIABETES



224 Kcal por porción



10g proteína por porción

NUTRICIÓN ESPECIALIZADA
Glucerna

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

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

Mayor pérdida de peso⁴

Mejor control del peso perdido a largo plazo⁵



200 Kcal por porción



15g proteína por porción

Glucerna
FIT

Referencias: 1. Angarita Dávila L, Bermúdez V, Aparicio D, et al. Efect of Oral Nutritional Supplements with 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 P-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;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