

# REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 10, número 3, 2023

## En esta edición

**Alianza colombiana para el manejo de lípidos**

**Comportamiento glucémico en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis mediante monitoreo intermitente de glucosa capilar**

**Asociación entre el puntaje del cuestionario de Clarke y las métricas aportadas por el monitoreo continuo de glucosa en pacientes con diabetes y alto riesgo de hipoglucemia**

**Expresión de la enzima 11 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en placenta a término de la gestante obesa**

**Variación del porcentaje de grasa corporal y la masa libre de grasa en mujeres con sobrepeso u obesidad por medio del uso de bioimpedancia eléctrica: estudio transversal**

**Lipoproteína (a) y oligonucleótidos antisentido**

**Taponamiento cardíaco como presentación inicial de hipotiroidismo primario**

**Prolactinoma asociada a hiperaldosteronismo primario: ¿existe una relación entre ambas entidades?**

**Fractura atípica de fémur por antirresortivos**

**El feocromocitoma de Dwight David Eisenhower, 50 años después: una reflexión sobre enfoques médicos y cambios de paradigma**

**Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos**



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

 **Disgrasil**<sup>®</sup>  
Orlistat 120 mg

# ¡MOMENTO DE HACER MÁS!

Las guías recomiendan orlistat como **primera línea** de manejo en sobrepeso y obesidad<sup>1,2,3</sup>



CAJA X 30  
CÁPSULAS



CAJA X 60  
CÁPSULAS



ESCANEE EL CÓDIGO QR PARA VER  
LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD Y  
REGISTRO SANITARIO

<https://epdservicios.com/pdflegalesco/CARDIO/DISGRASIL.pdf>

1. Mayer SB, Graybill S, Raffa SD, et al. Synopsis of the 2020 U.S. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Overweight and Obesity. *Mil Med.* 2021;186(9-10):884-896. doi:10.1093/milmed/usab114

2. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875-E891. doi:10.1503/cmaj.191707

3. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity—executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22(7):842-884.



## Tabla de contenidos

### Editorial

Alianza colombiana para el manejo de lípidos  
Katherine Restrepo-Erazo **266**

### Artículos originales

Comportamiento glucémico en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis mediante monitoreo intermitente de glucosa capilar  
Alejandro Pinzón-Tovar, Luis Carlos Álvarez-Perdomo, Lina María Leiva, Martín Elías Arrieta-Mendoza **270**

Asociación entre el puntaje del cuestionario de Clarke y las métricas aportadas por el monitoreo continuo de glucosa en pacientes con diabetes y alto riesgo de hipoglucemia  
Diana Cristina Henao-Carrillo, Ana María Gómez, Alejandro García-Cajiao, Sofía Robledo-Gómez, Gabriela Mejía-Piña, Salma Nicole Chahin-Padilla, Alfonso Kerguelen, Claudia Patricia Rubio, Martín Rondón, Óscar Mauricio Muñoz **281**

Expresión de la enzima 11 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en placenta a término de la gestante obesa  
Camila del Pilar Rodríguez, Yhoiss Smith-Muñoz, Jenniffer Alejandra Castellanos, María Carolina Pustovrh **294**

Variación del porcentaje de grasa corporal y la masa libre de grasa en mujeres con sobrepeso u obesidad por medio del uso de bioimpedancia eléctrica: estudio transversal  
Jaime A. Payan-Cobo, Alexa J. Tabares-Gallego, Milton C. Gómez-Gómez, Alin Abreu Lomba, Mauricio Hernández-Carrillo **304**

### Artículos de revisión

Lipoproteína (a) y oligonucleótidos antisentido  
Jeiver Aldubar Contreras-Romero, Kevin Guillermo Castro-Gomez, María Paula Morales-Ortigoza y Harold Felipe Saavedra-López **318**

### Casos clínicos

Taponamiento cardíaco como presentación inicial de hipotiroidismo primario  
Esaú del Cristo Álvarez-Lora, Óscar Giovanni Iglesias-Jiménez, Carlos Alberto Martelo-Herazo, Luis Gabriel Salgado-Montiel, Loraine de Jesús Quintana-Pájaro **342**

Prolactinoma asociada a hiperaldoosteronismo primario: ¿existe una relación entre ambas entidades?  
María Carolina Fragozo-Ramos, Laura V. Gómez-Galvis, Valeria Gómez-Sierra, Alejandro Román-González **352**

### Página del residente

Fractura atípica de fémur por antirresortivos  
Javier Alberto Gómez-González, Carlos Augusto Yepes-Cortés **362**

### Historia de la Endocrinología

El feocromocitoma de Dwight David Eisenhower, 50 años después: una reflexión sobre enfoques médicos y cambios de paradigma  
Manuela Cardona-Gómez, Alejandro Ardila-Gil, Alejandro Román-González **370**

### Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos  
Alin Abreu Lomba, William Rojas-García, Francisco Guzmán-Perlaza, Henry Tovar-Cortés, Alejandro Pinzón-Tovar, Luis Syro Moreno, Jhonayro Gutiérrez-Restrepo, Alejandro Román-González, Leonardo Rojas-Melo, Nelson Guerra-Rodríguez **376**

Política editorial **394**

## 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. (Columbia, Estados Unidos)  
Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)  
Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)  
Andrés Julián Muñoz Muñoz, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)  
Alexia Peña Vargas, MD. PhD. FRACP. (Adelaide, Australia)  
Myriam Sánchez de Gómez, MSc. (Bogotá, Colombia)  
Jaime E. Villena Chávez, MD. (Lima, Perú)  
Fabian Pitoia MD., PhD. (Buenos Aires, Argentina)

### Junta Directiva 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 Nororiente:** 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

# Alianza colombiana para el manejo de lípidos

Katherine Restrepo-Erazo  <sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Especialización en Medicina Interna, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

<sup>2</sup>Colsanitas Ciudad Jardín, Cali, Colombia

<sup>3</sup>Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Restrepo-Erazo, K. Alianza colombiana para el manejo de lípidos. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(3):e767. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.767>

**Recibido:** 10/Septiembre/2023

**Aceptado:** 15/Septiembre/2023

**Publicado:** 26/Septiembre/2023

Han transcurrido 9 años, desde el 2014, año del renacimiento de la publicación de la *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* (ACE), órgano oficial de difusión del conocimiento en diversas áreas de la endocrinología. Hemos avanzado en el proceso de indexación apareciendo en casi una docena de bases de datos (Dialnet, DOAJ, Latindex, ROAD y varias bases de ProQuest), con lo cual se ha logrado una mayor visibilidad en línea y posicionamiento, no solo a nivel latinoamericano sino internacional, ya que existen pocas revistas especializadas en el tema. La participación de pares internacionales en el arbitraje nos ha permitido construir alianzas con sociedades científicas afines con el fin de seguir cultivando la excelencia académica y cumplir con la misión de llevar educación médica continua a los profesionales de la salud.

Una de las propuestas realizadas por la junta directiva de la Asociación Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo, en el periodo de 2023 a 2025, es continuar cultivando

acuerdos de cooperación con asociaciones científicas afines en temas que manejamos conjuntamente, con aportes de conocimiento multidisciplinario. En este sentido, recientemente he tenido la oportunidad de participar en una coalición con la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL), la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SCC) y la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI), con el objetivo principal de realizar una alianza colombiana para el estudio y manejo de los lípidos, teniendo en cuenta el impacto del colesterol LDL como principal factor de riesgo cardiovascular. Además, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) representa más del 85 % de las muertes de origen cardiovascular y tres cuartas partes de estas muertes ocurren en países de medianos y bajos ingresos, por lo cual es un problema de salud pública, y es indispensable lograr acuerdos para el diagnóstico y tratamiento oportunos de las dislipidemias.

 **Correspondencia:** Katherine Restrepo Erazo, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Carrera 15 No. 98-42, oficina 303 Bogotá, Colombia. Correo-e: [kaseser@gmail.com](mailto:kaseser@gmail.com).

Este intercambio ha sido un proceso de aprendizaje en múltiples áreas del metabolismo lipídico, genética, bioquímica, fisiología, cardiología, endocrinología, pediatría y laboratorio. Una de las discusiones más candentes y enriquecedoras se presentó con los especialistas en pediatría, ya que ante la falta de evidencia científica en recomendar un nivel bajo de concentración de LDL, la meta que se propone en el manejo de la población pediátrica es más alta que la propuesta para el manejo de la población adulta. El punto más alto del debate se centró en la importancia de la intervención temprana en pacientes con hipercolesterolemia familiar, con el fin de evitar una muerte prematura por ECVA y la seguridad de las concentraciones bajas de colesterol.

Sabemos que el colesterol es una molécula vital para las funciones estructurales y metabólicas del ser humano, es parte de la membrana plasmática celular y es precursor de las hormonas esteroideas, de los ácidos biliares y de las vitaminas liposolubles. Con las nuevas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para el manejo de la hipercolesterolemia (IPCSK9 y ARN de interferencia pequeño) podemos alcanzar niveles de cLDL bajos, muy bajos y extremadamente bajos: menor de 50 mg/dl, menor de 30 mg/dl y menor de 20 mg /dl respectivamente, con metaanálisis que han evidenciado seguridad de los niveles muy bajos y extremadamente bajos de cLDL, sin eventos adversos y con reducción persistente de los ECVA (1).

A pesar de la evidencia contundente y amplia en la reducción del riesgo de ECVA con el descenso del nivel de colesterol LDL, existe gran desconocimiento por parte del cuerpo médico en la implementación de las diferentes escalas de riesgo cardiovascular y de las metas terapéuticas en cLDL, además de temor a los efectos adversos de los medicamentos e inseguridad sobre los niveles muy bajos de LDL (2). Esto genera una brecha en la práctica clínica con reportes nacionales de la cuenta de alto costo, lo que indica que cerca del 45 % de los pacientes tuvieron al menos una medición de cLDL en el último año y el 50 % de aquellos que tuvieron esa medición alcanzaron la meta de cLDL menor de 100 mg/dl, no logrando

objetivos terapéuticos en una gran proporción de pacientes. De allí surge la necesidad de crear alianzas, unir esfuerzos entre las asociaciones científicas, compartir conocimiento, talento y experiencia para aportar al sistema de salud y tener un papel interlocutor con las autoridades del gobierno.

Gracias a los amigos y colegas de la SAL, SCC y ACMI por compartir su experiencia y conocimiento. Estos intercambios enriquecen la práctica clínica y conducen a una mejor gestión del paciente, que a la final es la razón de ser de nuestra profesión.

Los invito a disfrutar y participar activamente en la *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* con un número que cuenta no solo con artículos originales, de revisión, casos clínicos, página del residente, sino que en esta oportunidad tenemos el gusto de compartir la publicación del Consenso Nacional de Expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de *Cushing* en pacientes colombianos (3).

El mensaje final es continuar creando alianzas y fortaleciendo lazos entre sociedades científicas, ya que la unión hace la fuerza.

## Declaración de fuentes de financiación

La autora declara que no recibió financiación para la escritura o publicación de este manuscrito.

## Conflictos de interés

La autora es la presidente de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. No tiene conflictos de interés adicionales por declarar en la escritura o publicación de este manuscrito.

## Implicaciones éticas

La autora declara que no hay implicaciones éticas en la publicación de este manuscrito.

## Referencias

- [1] Patti G, Guido Spinoni E, Grisafi L, Mehran R, Mennuni M. Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(2):138–147. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac049>
- [2] Barter PJ, Yamashita S, Laufs U, Ruiz AJ, Sy R, Fang MDG, *et al.* Gaps in beliefs and practice in dyslipidaemia management in Japan, Germany, Colombia and the Philippines: insights from a web-based physician survey. *Lipids Health and Dis.* 2020, 19:131. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01265-z>
- [3] Abreu Lomba A, Rojas García W, Guzmán Perlaza F, Tovar Cortez H, Pinzón Tovar A, Syro Moreno L, *et al.* Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(3):e823. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.823>

→ Los pacientes con **OBESIDAD** requieren un manejo **INTEGRAL** para lograr **RESULTADOS** sostenibles en el **TIEMPO**

Para profundizar su **conocimiento** en:



Lo invitamos a que escanee el código o ingrese a [www.suacademiamedica.com](http://www.suacademiamedica.com) y conozca más sobre el manejo multidisciplinario y el uso pertinente de Liraglutida 3,0 mg.

**Saxenda**®  
Liraglutida 3.0 mg

**es el GLP-1**  
con la indicación para el manejo del **sobrepeso y la obesidad en Colombia\***

Información para  
prescribir el producto  
escaneando el código



\*Indicado para el manejo de sobrepeso (IMC igual o mayor a 27 kg/m<sup>2</sup>) con dislipidemia, pre-diabetes, diabetes tipo 2, hipertensión o apnea obstructiva del sueño u obesidad (IMC igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>).

Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S., Calle 125 No. 19-24, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: 60-1-314 9999. Correo electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com. Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. Derechos reservados 2023. CO23SX00060

Artículo original

## Comportamiento glucémico en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis mediante monitoreo intermitente de glucosa capilar

Alejandro Pinzón-Tovar <sup>1, 2, 3</sup>, Luis Carlos Álvarez-Perdomo <sup>1</sup>, Lina María Leiva <sup>1</sup>,  
Martín Elías Arrieta-Mendoza  <sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia

<sup>2</sup>Grupo de investigación MI-Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

<sup>3</sup>Endho Colombia, Neiva, Colombia

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Departamental San Antonio de Pitalito, Pitalito, Colombia

**Cómo citar:** Pinzón-Tovar A, Álvarez-Perdomo LC, Leiva LM, Arrieta-Mendoza ME. Comportamiento glucémico en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis mediante monitoreo intermitente de glucosa capilar. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e736. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.736>

Recibido: 28/Marzo/2022

Aceptado: 22/Mayo/2023

Publicado: 27/Julio/2023

### Resumen

**Contexto:** uso de monitoreo intermitente de glucosa en pacientes que se encuentran en hemodiálisis.

**Objetivo:** describir el comportamiento de la glucosa, mediante monitorización intermitente en pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en hemodiálisis.

**Metodología:** estudio observacional prospectivo. Se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica de diferentes causas que se encuentran en hemodiálisis. A su vez, se analizaron los resultados de las glucometrías antes y durante la sesión de hemodiálisis en 85 pacientes hospitalizados, y posteriormente, se analizaron los valores de las glucometrías el día de hemodiálisis en 47 pacientes ambulatorios.

**Resultados:** se incluyeron 132 pacientes con una mediana de edad de 61 años, 54.5 % de sexo femenino, procedentes en gran parte de la ciudad de Neiva, Huila. El 93.9 % tenían antecedentes de HTA; el 63.6 % tenían anemia y el 53.8 % diabetes mellitus, con un tiempo promedio de terapia de reemplazo renal de 3,05 años. El promedio de la glucometría al inicio de la hemodiálisis fue de 18,9 mg/dl mayor, respecto al valor postdiálisis entre los pacientes con diabetes, y solo de 14,0 mg/dl en los pacientes sin diabetes. Independientemente del antecedente de diabetes mellitus, el comportamiento de las glucometrías fue similar con valores más altos al inicio de la terapia observándose un descenso posterior con pocos registros de hipoglucemia.

### Destacados

- El monitoreo intermitente de glucosa puede ser utilizado para describir la variación de la glucosa, en los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis.
- Los niveles de glucosa durante la hemodiálisis tienden a descender en los pacientes con enfermedad renal crónica.
- El descenso de los niveles de glucosa en los pacientes con enfermedad renal crónica, se da independientemente de la presencia de diabetes mellitus.
- El monitoreo intermitente de glucosa se podría estudiar como alternativa al monitoreo continuo de glucosa, en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en el contexto de bajo recursos sanitarios.

 **Correspondencia:** Martín Elías Arrieta Mendoza, Hospital Departamental San Antonio de Pitalito, calle 3° Sur N° 1B – 45, Huila, Colombia. Correo-e: martinarrieta@outlook.com

**Conclusiones:** en pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en hemodiálisis, el monitoreo intermitente de glucosa capilar muestra un descenso intradiálisis, con elevación posterior, al terminar la terapia de reemplazo renal.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, diálisis, unidades de hemodiálisis en hospital, glucemia, insulina.

## Glycemic behavior in patients with chronic kidney disease on hemodialysis using intermittent capillary glucose monitoring

### Abstract

**Context:** Use of intermittent glucose monitoring in patients undergoing hemodialysis.

**Objective:** To describe the behavior of glucose through intermittent monitoring in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis.

**Methodology:** An observational prospective study. Patients with chronic kidney disease of different causes undergoing hemodialysis were included. The glucometer readings results were analyzed before and during the hemodialysis session in 85 hospitalized patients; the glucometer readings values on the day of hemodialysis were studied in 47 outpatient patients.

**Results:** For this study, 132 patients were included, with a median age of 61 years, 54.5% female, most of them from Neiva, Huila. 93.9% had a history of hypertension, 63.6% had anemia, and 53.8% had diabetes mellitus, with an average time of renal replacement therapy of 3.05 years. The average glucometer reading at the start of hemodialysis was 18.9 mg/dl higher, compared to the post-dialysis value among patients with diabetes and only 14.0 mg/dl in patients without diabetes. Regardless of the history of diabetes mellitus, the behavior of the glucometer readings was similar, with higher values at the start of therapy, followed by a subsequent decrease with few records of hypoglycemia.

**Conclusions:** In patients with chronic kidney disease on hemodialysis, intermittent capillary glucose monitoring shows an intradialytic decrease with subsequent elevation at the end of renal replacement therapy.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease, Dialysis, Hospital Hemodialysis Units, Blood Glucose, Insulin.

### Highlights

- Intermittent glucose monitoring can be used to describe glucose variation in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis.
- Glucose levels during hemodialysis tend to drop in patients with chronic kidney disease.
- The decrease in glucose levels in patients with chronic kidney disease occurs independently of the presence of diabetes mellitus.
- Intermittent glucose monitoring could be studied as an alternative to continuous glucose monitoring in patients with chronic kidney disease on hemodialysis in the context of low resources settings.

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC), es actualmente uno de los problemas de mayor consideración en la salud pública dada su prevalencia y alto costo de atención a escala global. Posee una prevalencia mundial estimada de 9.1 %, lo que para el 2017 representaba cerca de 697.5 millones de casos; y se ubica como la duodécima causa de muerte alrededor del mundo (1). En Colombia, según datos de la cuenta de alto

costo del ministerio de salud existen alrededor de 889.123 personas con ERC, de las cuales el 4.6 % se encuentran en estadio 5 (2). Además, según la misma fuente, se estima que la prevalencia de *diabetes mellitus* tipo 2 se encuentra entre el 7 a 9% (3), y para ERC es del 3.11 % en DM. La ERC se relaciona principalmente con hipertensión arterial y DM2 (4), generando un impacto sustancial en la calidad de vida en los pacientes que ingresan a hemodiálisis (5).

Cuando la enfermedad renal progresa, se hace necesaria la terapia de reemplazo renal para mantener la homeostasis corporal; en la hemodiálisis, suceden cambios fisiopatológicos importantes que impactan en el metabolismo de la glucosa y el uso de insulina, para finalmente producir un estado de resistencia a la acción hormonal (6). Estas anomalías generan un control glucémico difícil en los pacientes con diabetes y ERC, un factor de riesgo adicional para que la enfermedad renal progrese y genere otras complicaciones. En los pacientes sin diabetes las alteraciones en el comportamiento de la glucosa pueden estar relacionados con hiperlipidemia y aterosclerosis acelerada para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (7).

Los pacientes con diabetes que se encuentran en hemodiálisis afectan el aclaramiento de insulina que puede llegar a ser de hasta el 80% a nivel renal (8). Por esta razón se ha propuesto reducir la dosis de insulina en un 25 % para aquellos pacientes con diabetes que están en hemodiálisis (9). Conocer el comportamiento glucémico intradiálisis puede dar paso a esquemas de manejo, como también recomendaciones más personalizadas para los días que se requiere la terapia dialítica.

No existen muchos estudios que describan el comportamiento glucémico de los pacientes en hemodiálisis (10). Además, no existen estudios nacionales que describan el comportamiento glucémico a través de monitoreo intermitente de glucosa de los pacientes que requiere sesiones de hemodiálisis, independientemente de su condición de base, lo que nos motivó a realizar esta investigación, teniendo en cuenta que el uso de glucometrías está ampliamente extendido, tiene menor costo, es de fácil manipulación por personal de enfermería, y de fácil interpretación por el personal médico.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo, en la unidad renal del Hospital Universitario de Neiva, Colombia. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con o sin diabetes que acudieron a la unidad renal de la institución para recibir terapia de reemplazo

renal con hemodiálisis por su ERC. Se excluyeron pacientes con alteraciones cognitivas, que no entendían la finalidad del estudio, y aquellos que no cumplieron con la toma adecuada de glucometrías ambulatorias, es decir, aquellos pacientes que no tomaron las glucometrías según el protocolo preestablecido.

Se recolectó una muestra de 132 pacientes seleccionados, mediante muestreo aleatorio simple, aplicando la fórmula ajustada para estudios descriptivos en población finita con un valor de  $z=1.96$ , para un nivel de significación alfa de 0,05, error permitido 0.05 y  $p$  de 0.50 a partir datos obtenidos de la prevalencia en nuestro país (2).

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron el formato de consentimiento informado, y se realizaron la toma de glucometrías cumpliendo el protocolo según fuera hospitalizado o ambulatorio. Se indicó glucometrías preprandiales a las 8, 12, 18 y 22 horas del día; correspondientes al desayuno, almuerzo, cena y previo a dormir respectivamente. También, se realizó una medición en la mañana el día previo y el día posterior a la terapia de reemplazo renal. El día de la terapia de reemplazo renal, se realizaron glucometrías intradiálisis distribuidas del siguiente modo: al momento de iniciar la hemodiálisis (0 minutos), a los 80, 160 y 240 minutos; esta última correspondía a la finalización de la sesión de hemodiálisis.

Se definieron variables clínicas de hipoglicemia como paciente que presente glucometría inferior a 70 mg/dl, e hipoglicemia severa para aquellos niveles inferiores que se asociaron a síntomas neuroglucopénicos o autonómicos. Para hiperglucemia, se definió registros superiores a 130 mg/dl en ayunas y mayores a 180 mg/dl en otro momento.

## Registro de glucometrías

Todo el personal y los pacientes fueron educados en el manejo básico del glucómetro y la técnica de toma adecuada de glucometría. Se les explicó además, la importancia de realizar las mediciones en los horarios establecidos. Se tomaron las glucometrías con glucómetros, tiras y lancetas pertenecientes a la marca GluNEO® Lite.

## Hemodiálisis

La prescripción de la hemodiálisis estuvo a cargo del servicio de nefrología. Se utilizaron filtros de alta eficiencia a base de membranas tipo polisulfona, con sistema de conductividad Online, flujos de bomba  $Q_b \geq 300$  ml/min, flujo de líquido de dializado  $Q_d \geq 500$  ml/min, solución de dializado a base de bicarbonato y ácido estándar Renal Medical. La terapia tuvo una duración de 4 horas, a temperatura de 36°C en promedio. No se realizaron terapias continuas durante el estudio.

## Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo univariado, en donde para las variables cuantitativas se establecieron medidas de tendencia central y de dispersión y para las variables cualitativas de escala nominal medidas de frecuencia.

Posterior al análisis descriptivo, se realizó un análisis inferencial, definiendo en primer lugar la normalidad de las variables cuantitativas, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y así proceder a la realización de métodos de asociación como el chi cuadrado y de correlación entre las variables cuantitativas.

Este análisis se llevó a cabo en el programa Excel y en el paquete estadístico para las ciencias sociales versión 21 (SPSS 21).

Consideraciones éticas

El estudio cumplió con los requisitos legales y la aprobación del comité de ética de la institución donde se realizó, firmado por los correspondientes investigadores.

## Resultados

Se realizó el análisis de las variables demográficas de los 132 pacientes incluidos en el estudio, previamente a la firma del consentimiento informado. La mediana de edad fue de 61 años (RI 16), un poco más de la mitad fueron mujeres; de los cuales, la mayoría tenían un nivel educativo de básica primaria (54.5 %); el 49.6 % pertenecían al estrato socioeconómico 1 y provenían del área

urbana. La principal comorbilidad encontrada fue hipertensión arterial en el 93.9 %, seguido del 63.6 % que presentaron anemia; el 53.8 % de los pacientes padecían diabetes. La principal causa de ERC fue etiología mixta (HTA y DM) en un 44 % e HTA en 40 %. Adicionalmente, se establecieron otros antecedentes como: enfermedad coronaria, hipotiroidismo, neoplasias, enfermedad cerebrovascular y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (tabla 1). El 89.4 % de los pacientes tomaban antihipertensivos; el 44.7 % utilizaban insulino terapia; mientras que el 14.4% venían recibiendo algún tipo de hipoglucemiante oral. Del total de los pacientes incluidos en el estudio, 85 (64.4 %) eran pacientes ambulatorios; 43 de ellos, tenían *diabetes mellitus* con un promedio de 14 años (Desv. típica 9,48) de diagnóstico; la media de glucosa medida al momento del inicio de la hemodiálisis fue de 161.2 mg/dl (Desv. Típica 80,1) para los pacientes diabéticos, y de 115 mg/dl (Desv. Típica 27,0) para los pacientes no diabéticos. Los restantes 47 pacientes se encontraban en hospitalización, motivadas por procesos infecciosos y complicaciones cardiovasculares con el 40% por cada motivo. En tercer lugar, se presentaban complicaciones relacionadas con la ERC en un 12 %; 28 eran pacientes con diabetes, el promedio de glucosa al momento del inicio de la sesión de hemodiálisis fue de 143 mg/dl (Desv. Típica 62,3). El promedio de glucosa en los pacientes hospitalizados no diabéticos al momento del inicio de la hemodiálisis fue de 138 mg/dl (Desv. Típica 53,5). Adicionalmente, las etiologías de la ERC más frecuentes fueron: hipertensión arterial con un 38.5% de los pacientes, *diabetes mellitus* con un 8.3%, uropatía obstructiva 5.3 % y una combinación de DM y HTA con un 44.7 %. Otras causas menos frecuentes fueron la sepsis y la poliquistosis renal. El tiempo promedio en hemodiálisis fue de 3.2 años (Desv. Típica 3,45), con un promedio de ultrafiltración de 2433 ml por sesión.

Dentro de las variables antropométricas, la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 23.8 kg/m<sup>2</sup> (RI 5,7).

**Tabla 1.** Datos de los pacientes

DATOS	Total N= 132
<b>Edad (años)</b>	
Mediana, (RI)	61 (16)
Sexo	
Masculino	60 (45,5)
Femenino	72 (54,5)
<b>(IMC)</b>	
Mediana, (RI)	23,8 (5,7)
<b>Estrato socioeconómico</b>	
0	7 (5,3)
1	65 (49,2)
2	50 (37,9)
3	8 (6,1)
4	1 (0,8)
5	1 (0,8)
<b>Comorbilidades</b>	
Hipertensión arterial	124 (93,9)
Anemia	84 (63,6)
Diabetes mellitus	71 (53,8)
Enfermedad coronaria	22 (16,7)
Hipotiroidismo	14 (10,6)
Cualquier neoplasia	8 (6,1)
Enfermedad cerebrovascular	5 (3,8)
(EPOC)	6 (4,5)
<b>Tóxicos</b>	
Tabaquismo	63 (47,7)
Alcohol	56 (42,4)

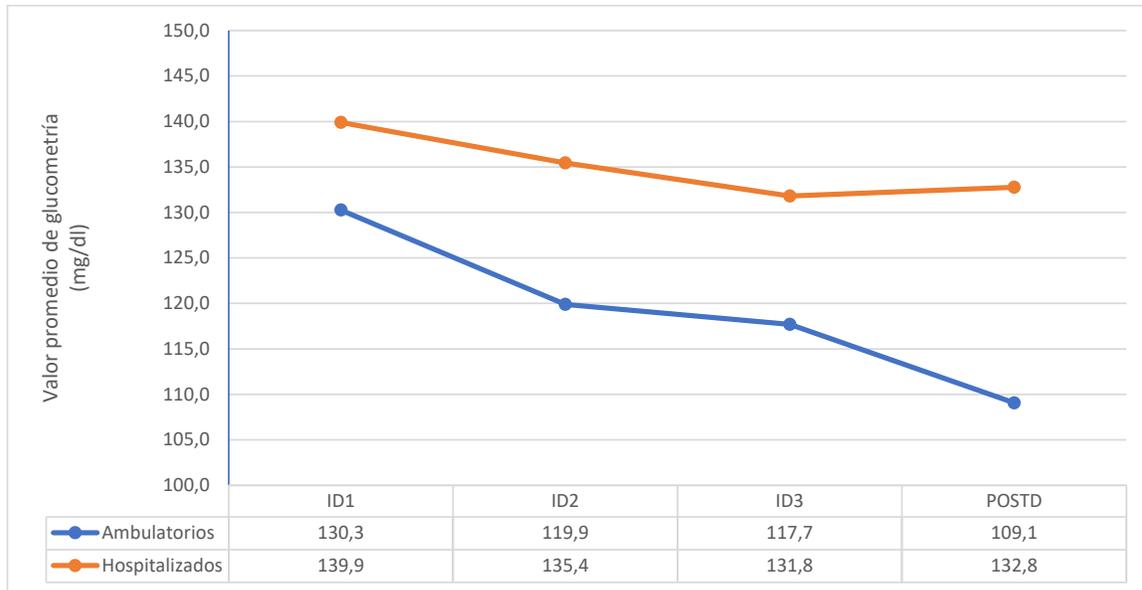
Medicamentos	
Antihipertensivos	118 (89,4)
Insulina	59 (44,7)
Hipoglucemiantes orales	19 (14,4)
Tipo de atención	
Ambulatorio	85 (64,4)
Piso	22 (16,7)
Urgencias	14 (10,6)
Uci	11 (8,3)
Laboratorios	
Glucosa mediana, (RI)	125,5 (65)
Hemoglobina (gr/dl) mediana, (RI)	11,1 (2,8)
Hematocrito (%), media (desviación estandar)	32,4 (5,2)

**Fuente:** elaboración propia.

Para los datos obtenidos de las glucometrías, se tomaron 905 glucometrías con un promedio de 6.8 glucometrías por paciente, donde se evidenciaron en total once episodios de hipoglucemia en ocho pacientes diferentes. Cinco pacientes presentaron hipoglicemias previo a la hemodiálisis, de los cuales 4 eran diabéticos y 3 se encontraban en tratamiento con insulina, y la mediana de glucemia fue de 62 mg/dl. En total, de 5 pacientes que presentaron hipoglicemia durante la terapia de reemplazo renal, solo 2 eran diabéticos y se encontraban en tratamiento con insulina, la mediana de glucemia fue de 60 mg/dl.

En el análisis del comportamiento de los glucometrías durante la diálisis, se observó que al

inicio de la terapia se tenía un promedio de 134,25 mg/dl (Desv. Típica 44,04) en la glucometría, que posteriormente descendía hasta unos 117,5 mg/dl (Desv. Típica 35,26). Según el grupo de pacientes, ya fueran hospitalizados o ambulatorios, se observa una tendencia similar al descenso de los valores al final de la terapia en ambos grupos, con un valor promedio de 139,9 mg/dl (Desv. Típica 55,4) al inicio de la terapia, y de 132,8 mg/dl (Desv. Típica 40,3) al final de la terapia para pacientes hospitalizados. Para los pacientes ambulatorios, los niveles promedio al inicio de la terapia fueron de 130,3 mg/dl (Desv. Típica 29,8), y disminuyeron hasta un promedio de 109,1 mg/dl (29,4) al final de la terapia (figura 1).



**Figura 1.** Comportamiento glucémico intradiálisis en pacientes en hemodiálisis ambulatorios y hospitalarios

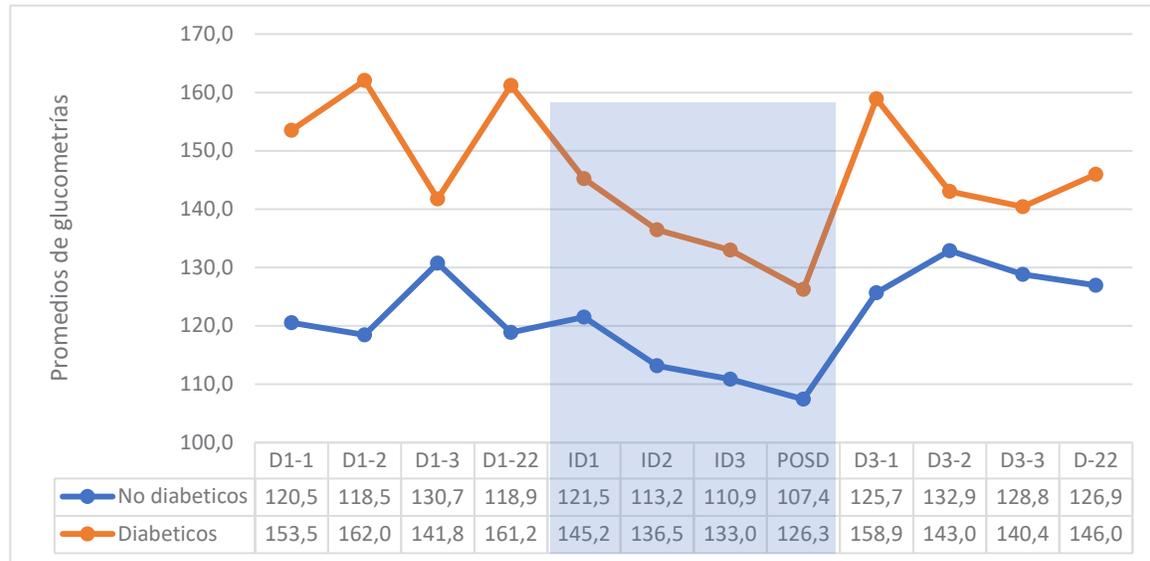
**Nota:** Glucometrías intradiálisis ID1: 0 minutos, ID2: 80 minutos, ID3 160 minutos, POSTD 240 minutos. Se evidencia un descenso de los niveles de glucosa capilar, independientemente si los pacientes e encuentran hospitalizados o no.

**Fuente:** elaboración propia.

Así mismo, evidenciamos una tendencia similar a la disminución de los niveles de glucometrías en los pacientes diabéticos y no diabéticos, siendo la diferencia entre el promedio de la glucometría al inicio de la hemodiálisis respecto al valor postdiálisis de 18,9 mg/dl entre los pacientes con diabetes, y de 14,0 mg/dl entre los no diabéticos, con un aumento en los días que no se sometieron a terapia de hemodiálisis (figura 2). Esta tendencia de descenso de glucosa capilar durante la hemodiálisis se sigue evidenciando en los pacientes diabéticos, independientemente de si se encuentran como pacientes ambulatorios u hospitalizados.

En general, tanto en los pacientes hospitalizados o ambulatorios, con diabetes y sin diabetes, los valores de las glucometrías se comportaron de tal forma que se espera una reducción en los niveles de glucosa al final de la hemodiálisis, respecto de los niveles al inicio de ésta

Como dato adicional, se documentó asociación entre el antecedente de *diabetes mellitus*, y la presentación de complicaciones principalmente crisis hipertensiva en el 6,9 %, con un valor de significancia estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 0,004$ ).



**Figura 2.** Comportamiento glucémico en pacientes en hemodiálisis diabéticos y no diabéticos

**Nota:** Glucometrías intradiálisis: ID1: 0 minutos, ID2: 80 minutos, ID3 160 minutos, POSD 240 minutos. Se observan las glucometrías pre prandiales el día previo a la terapia correspondientes al desayuno, almuerzo, cena y previo a dormir (D1-1, D1-2, D1-3, D1-22 respectivamente), y el día posterior a la terapia en los mismos horarios (D3-1, D3-2, D3-3, D3-22 respectivamente). Se observa en el área resaltada, cómo hay un descenso de los niveles de glucosa capilar durante la hemodiálisis, que se recupera en el día posterior a la terapia.

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

La enfermedad renal crónica en estadio 5 es una entidad limitante que requiere en la gran mayoría de los casos terapia de reemplazo renal. El manejo es multidisciplinario para controlar factores de riesgo cardiovasculares y alteraciones metabólicas, sobre todo, en pacientes con diabetes. Los pacientes con ERC poseen comorbilidades adicionales, como en el presente estudio, donde más de la mitad (52.4 %) cursan con anemia, incluso con valores de hemoglobina por debajo de las metas propuestas por la guía KDIGO (11). La hemoglobina glucosilada fue alterada en pacientes con ERC, por lo que se evitó valorar esta variable (12). Al graficar los promedios de las glucometrías, podemos apreciar cómo los niveles de glucosa durante la hemodiálisis, independiente del antecedente de diabetes o no, presentan una disminución significativa que se mantiene hasta

el momento post diálisis para posteriormente elevarse después de hemodiálisis. Esta gráfica es similar a las obtenidas en estudios utilizando técnicas de monitoreo continuo de glucosa (13,14). Un estudio realizado en Colombia con monitoreo continuo de glucosa, describió un comportamiento que presenta un descenso de los niveles de glucosa durante la hemodiálisis con recuperación al terminar la terapia, sin embargo, esta tecnología no se encuentra fácilmente disponible en las unidades renales, ni hospitales del país para el control de todos los pacientes diabéticos, además, no está autorizada para monitorizar pacientes sin diabetes. Este estudio guarda algunas similitudes clave, como haber sido realizado en población colombiana, lo que permite una mejor aplicación de los resultados, no obstante, un punto diferencial fue la técnica utilizada para describir el comportamiento de la glucosa (15).

La tendencia a caer en las mediciones de las glucometrías durante la terapia de reemplazo renal puede llegar a ser importante desde el punto de vista clínico, el comportamiento de la glucosa permite plantear recomendaciones personalizadas para prevenir o tratar variaciones glucémicas o hipoglucemias en pacientes con o sin diabetes y ERC. Nosotros analizamos pacientes ambulatorios y hospitalizados, con o sin diabetes lo que crean limitación en la homogeneidad de los grupos, debido a la posible carga inflamatoria generada por la morbilidad, que llevó a aquellos con necesidad de hospitalización y que puede influir en los niveles de la glucosa capilar; sin embargo, no se observó diferencias en cuanto a la tendencia de caer del nivel de glucosa durante la hemodiálisis.

Como en otros estudios, la frecuencia de hipoglucemias es mayor en pacientes con diabetes y en aquellos que usan insulino terapia y que son llevados a hemodiálisis.

Existen datos que sugieren que se presenta una asociación entre hipoglucemia y hemodiálisis en pacientes con ERC, con un impacto en morbimortalidad (16); como se aprecia en nuestros resultados, efectivamente existe una tendencia a disminuir los valores de glucemia capilar durante la terapia dialítica. Fenómeno que obligaría a corroborar un valor de glucosa sanguínea en rango seguro al inicio de la hemodiálisis, con el fin de evitar el riesgo de sufrir hipoglucemias sin la necesidad de mediciones adicionales durante la terapia a no ser que exista clínica que amerite su valoración.

Dentro de las limitaciones observadas en el estudio, fue difícil establecer el comportamiento glucémico en los pacientes ambulatorios fuera de la diálisis por dificultades en la realización de las glucometrías sobre todo en los pacientes no diabéticos, por lo cual, no fueron establecidas para la realización del estudio.

Este es el primer estudio en la región, y uno de los primeros a nivel de Latinoamérica, que demuestra cual es el comportamiento de la glucosa usando mediciones de glucosa capilar en pacientes con o sin diabetes que tienen ERC, y aquellos que son llevados a hemodiálisis. La necesidad de reemplazo renal ha aumentado en los servicios de atención en salud, por lo que, conocer el comportamiento glucémico durante

esta intervención resulta indispensable, anotando que la tendencia a caer en los niveles de glucosa durante la terapia fue observada de manera similar cuando se utilizó monitoreo continuo de glucosa en un estudio previo en nuestro país. Sin embargo, el monitoreo continuo de glucosa es costoso y no está ampliamente disponible como las glucometrías.

Algunas limitaciones son la heterogeneidad de grupos en relación a evaluar pacientes con o sin diabetes, con múltiple comorbilidad sin tener un grupo comparador, más la falta de seguimiento posterior en los pacientes con diabetes.

## Conclusiones

El monitoreo intermitente de glucosa en los pacientes con enfermedad renal crónica que requieren hemodiálisis, demuestra una tendencia a la disminución de los niveles de glucosa en pacientes con y sin diabetes, durante la terapia dialítica; lo que permite al clínico personalizar el tratamiento para reducir riesgos de hipoglucemia y lograr un mejor control metabólico.

## Contribuciones de los autores

Alejandro Pinzón Tovar: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original), revisión, edición del manuscrito final y correcciones del arbitraje; Lina María Leiva Panqueva: investigación, metodología y escritura (borrador original); Luis Carlos Álvarez Perdomo: investigación, metodología y escritura (borrador original); Martín Elías Arrieta Mendoza: conceptualización, metodología, revisión y edición del manuscrito final.

## Declaración de fuentes de financiación

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

## Conflictos de interés

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

## Implicaciones éticas

La investigación de la que se deriva este artículo cuenta con el aval del comité de ética del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (Neiva, Colombia).

## Referencias

- [1] Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol.* 2020 may.;16:251. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0268-7>
- [2] ¿Qué es? ERC [Internet]. Cuenta de Alto Costo (CAC). 2022. [Citado 28 de octubre de 2022]. <https://cuentadealtocosto.org/site/erc/>
- [3] Magnitud, tendencia y acceso a los servicios de salud en las personas con enfermedades de alto costo [Internet]. Cuenta de Alto Costo. [citado 28 de octubre de 2022]. <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/magnitud-tendencia-y-acceso-a-los-servicios-de-salud-en-las-personas-con-enfermedades-de-alto-costo/>
- [4] Acuña L, Sánchez P, Soler LA, Alvis LF. Enfermedad renal en Colombia : prioridad para la gestión de riesgo. *Rev Panam Salud Pública.* 2016 jul.;40:16–22. ISSN 1680–5348. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28575>
- [5] Higueta–Gutiérrez LF, Velasco–Castaño JJ, Jiménez Quiceno JN. Health–Related Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease in Hemodialysis in Medellín (Colombia). *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:2061–70. <https://doi.org/10.2147/PPA.S229670>
- [6] Xu H, Carrero JJ. Insulin resistance in chronic kidney disease. *Nephrology.* 2017 dic.;22(S4),(spe iss. 1):31–34. <https://doi.org/10.1111/nep.13147>
- [7] Mak RH. Impact of end–stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial.* febrero de 2000 jan.;13(1):4–8. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2000.00007.x>
- [8] Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022 may.;79(5):728–736. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.023>
- [9] Blaine E, Tumlinson R, Colvin M, Haynes T, Whitley HP. Systematic literature review of insulin dose adjustments when initiating hemodialysis or peritoneal dialysis. *Pharmacother.* 2022 feb.;42(2):177–187. <https://doi.org/10.1002/phar.2659>
- [10] Gai M, Merlo I, Dellepiane S, Cantaluppi V, Leonardi G, Fop F, et. al. Glycemic pattern in diabetic patients on hemodialysis: continuous glucose monitoring (CGM) analysis. *Blood Purif.* 2014 nov.1;38(1):68–73. <https://doi.org/10.1159/000362863>
- [11] Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int.* 2012 nov. 1;82(9):952–960. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.270>
- [12] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021 jan. 1;44(Supp.1):S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- [13] Sobngwi E, Ashuntantang G, Ndounia E, Dehayem M, Azabji–Kenfack M, Kaze F, et. al. Continuous interstitial glucose monitoring in non–diabetic subjects with end–stage renal disease undergoing maintenance haemodialysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 oct.;90(1):22–25. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.06.001>
- [14] Jung HS, Kim HI, Kim MJ, Yoon JW, Ahn HY, Cho YM, et. al. Analysis of hemodialysis–associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2010 oct. 5;12(10):801–807. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0067>
- [15] Jaramillo Nieto A, Medina Orjuela A, Rosselli San Martín C, Rojas García W, Centeno García CD, Montoya Quesada

LM. Monitoreo continuo de glucosa de seis días en pacientes diabéticos tipo 2 bajo hemodiálisis en tratamiento con insulinas en el Hospital de San José. (Bogotá). *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2018 nov. 11;5(4):13-20. <https://doi.org/10.53853/encr.5.4.449>

[16] Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol.* 2015 may.;11(5):302-313. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.38>

Artículo original

## Asociación entre el puntaje del cuestionario de Clarke y las métricas aportadas por el monitoreo continuo de glucosa en pacientes con diabetes y alto riesgo de hipoglucemia

Diana Cristina Henao-Carrillo <sup>1</sup>, Ana María Gómez <sup>1</sup>, Alejandro García-Cajiao <sup>2</sup>,  
Sofía Robledo-Gómez <sup>3</sup>, Gabriela Mejía-Piña <sup>3</sup>, Salma Nicole Chahin-Padilla <sup>3</sup>,  
Alfonso Kerguelen <sup>3</sup>, Claudia Patricia Rubio <sup>1</sup>, Martín Rondón <sup>3</sup>, Óscar Mauricio Muñoz <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

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

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Henao-Carrillo DC, Gómez AM, García-Cajiao A, Robledo-Gomez S, Mejía-Piña G, Chahin-Padilla SN, et al. Asociación entre el puntaje del cuestionario de Clarke y las métricas aportadas por el monitoreo continuo de glucosa en pacientes con diabetes y alto riesgo de hipoglucemia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e796. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.796>

Recibido: 14/Febrero/2023

Aceptado: 05/Mayo/2023

Publicado: 31/Agosto/2023

### Resumen

**Contexto:** el cuestionario de Clarke (CC), determina la percepción de síntomas de hipoglucemia y un puntaje  $\geq 4$  detecta pacientes con hipoglucemia inadvertida (HI). La evidencia sobre la asociación entre las métricas del Monitoreo Continuo de Glucosa (MCG) y el puntaje del CC es limitada.

**Objetivo:** describir la asociación entre el puntaje del CC y métricas del MCG en pacientes con diagnóstico de diabetes tratados con insulina y alto riesgo de hipoglucemia.

**Metodología:** estudio de corte transversal, en pacientes adultos con diagnóstico de diabetes tratados con insulina e historia de hipoglucemia severa o factores de riesgo para (HI). Se registraron datos demográficos, clínicos y puntaje de Clarke basales. Se realizó MCG profesional durante 6 días. Se compararon las métricas del MCG para los grupos con o sin HI, utilizando diferentes puntos de corte (Clarke  $\geq 4$  y  $\geq 3$ ).

**Resultados:** se incluyeron 83 pacientes (mediana de edad 63 años [RIC 53.5–70.5], 71.1% DM2, HbA1c  $7.6 \pm 1.6\%$ ). La mediana de tiempo en rango (TIR<sub>70–180</sub> mg/dL) fue 75% [RIC 63–92], tiempo debajo rango (TBR<sub><70</sub> mg/dL) 3% [1–7], y tiempo sobre el rango (TAR<sub>>180</sub> mg/dL) 15% [3–27]. En pacientes con Clarke  $\geq 4$  el %TIR fue menor (Mediana 55 [RIC 41–89])

### Destacados

- La hipoglucemia inadvertida (HI) es frecuente y aumenta el riesgo de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tratados con insulina.
- El cuestionario de Clarke es una herramienta para el diagnóstico HI, sin embargo, puede subestimar el riesgo en pacientes con predominio de hipoglucemia nivel 1.
- Un puntaje en el cuestionario de Clarke  $\geq 4$  se asocia a menor %TIR<sub>70–180</sub> mg/dl con incremento en el tiempo de exposición a hiperglucemia.
- No se encontraron diferencias entre %TIR<sub><70%</sub> en pacientes con diabetes y Clarke  $\geq 4$  comparado con pacientes con puntaje  $< 4$ .

 **Correspondencia:** Diana Cristina Henao, Calle 41 # 13-06, tercer piso, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: [d-henao@javeriana.edu.co](mailto:d-henao@javeriana.edu.co)

vs 77[RIC 68–92],  $p=0.05$ ) a expensas de mayor %TAR (Mediana 23[RIC 7–54] vs 15[RIC 3–16],  $p=0.15$ ). No se encontraron diferencias significativas en %TBR<70mg/dl.

**Conclusiones:** HI se asoció a menor %TIR entre 70–180 mg/dL de forma clínica y estadísticamente significativa en pacientes usuarios de insulina con factores de riesgo para hipoglucemia.

**Palabras clave:** diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hipoglucemia, hipoglucemia inadvertida, tiempo en rango, monitoreo continuo de glucosa.

## Association between the Clarke questionnaire score and the metrics provided by continuous glucose monitoring in patients with diabetes and high risk of hypoglycemia

### Abstract

**Background:** The Clarke Questionnaire (CQ) determines the perception of hypoglycemia symptoms, and a score  $\geq 4$  detects patients with Hypoglycemia unawareness (HU). Evidence regarding the association between Continuous Glucose Monitoring (CGM) metrics and the CQ score is limited.

**Purpose:** To describe the association between the CQ score and CGM metrics in patients diagnosed with diabetes treated with insulin at high risk of hypoglycemia.

**Methodology:** A cross-sectional study in adult patients with diabetes diagnostic, treated with insulin and a history of severe hypoglycemia or risk factors for hypoglycemia unawareness (HU). Firstly, Baseline demographic, clinical, and Clarke score data were recorded; secondly, a professional CGM was performed for six days. Finally, CGM metrics were compared for the groups with or without hypoglycemia unawareness, using different cut-off points (Clarke  $\geq 4$  and Clarke  $\geq 3$ ).

**Results:** 83 patients were included (median age 63 years old [IQR 53.5–70.5], DM2 63.9%, HbA1c  $7.6 \pm 1.6\%$ ). The median of time in range (%TIR 70–180mg/dl) was 75% [RIC 63–92], time above range (%TAR>180mg/dl) was 15% [3–27], and the median time below range (%TBR< 70mg/dl) 3% (IQR 1–7). In patients with Clarke  $\geq 4$  the %TIR was lower (Median 55[RIC 41–89] vs 77[RIC 68–92],  $p=0.05$ ) at the expense of higher %TAR (Median 23[IQR 7–54] vs 15[IQR 3–16],  $p=0.15$ ). No significant differences were found in %TBR<70mg/dl.

**Conclusions:** HU was associated with a lower %TIR between 70–180 mg/dL in a clinically and statistically significant way in patients using insulin with risk factors for hypoglycemia.

**Key Words:** Type 1 Diabetes, Type 2 Diabetes, Hypoglycemia, Hypoglycemia unawareness, Time in range, Continuous glucose monitoring.

### Highlights

- Hypoglycemia unawareness (HU) is common and increases the risk of severe hypoglycemia in patients with diabetes treated with insulin.
- The Clarke questionnaire is a tool for HU diagnosis; however, it may underestimate the risk in patients with a predominance of level 1 hypoglycemia.
- A score in the Clarke questionnaire  $\geq 4$  is associated with a lower %TIR 70–180 mg/dl with an increase in the time of exposure to hyperglycemia.
- No differences were found between %TIR<70% in patients with diabetes and Clarke  $\geq 4$  compared to patients with score <4.

## Introducción

La hipoglucemia inadvertida (HI), se caracteriza por la disminución de la capacidad de percibir los síntomas de la hipoglucemia en presencia de una disminución significativa de los niveles de glucosa (<70 mg/dL) (1, 2, 3).

Es considerada un factor de riesgo crítico para presentar hipoglucemia severa (4,5), la cual, se asocia a complicaciones a corto y largo plazo incluyendo mortalidad (6). Se ha reportado que los eventos de HI representan hasta el 36% de los eventos de hipoglucemia que se presentan durante el día (7), y se presenta entre el 20 al 25%

de los pacientes con Diabetes Tipo 1 (DM1) (8), y en 1 de 10 pacientes con Diabetes Tipo 2 (DM2) tratados con insulina (9). Se han descrito la alta variabilidad glucémica, historia de eventos de hipoglucemia severa, mayor edad, mayor duración de la diabetes y la presencia de complicaciones microvasculares como factores de riesgo para presentar HI (10) tanto en pacientes con DM1 y DM2.

El diagnóstico de HI es clínico y existen diferentes cuestionarios validados para evaluar la percepción de síntomas de hipoglucemia. El cuestionario de Clarke es uno de los más utilizados, está validado en personas con diabetes DM1 y DM2 en tratamiento con insulina, y está disponible en idioma español, por lo que ha sido aplicado en varios estudios que incluyen población colombiana (9,11,12,13,14). En su versión original, un puntaje mayor de 4 se considera diagnóstico de HI, el cual, fue validado utilizando glucometría capilar (12). Sin embargo, versiones más recientes proponen tres puntos de corte: percepción normal de síntomas de hipoglucemia (1-2 puntos), indeterminado (3 puntos) y percepción alterada de síntomas de hipoglucemia ( $\geq 4$  puntos) (11).

El análisis factorial del cuestionario de Clarke reveló la existencia de dos componentes en esta escala, una directamente relacionada con la percepción de hipoglucemia (preguntas 1, 2, 5/6 y 8), mientras que la otra está relacionada con episodios de hipoglucemia severa (preguntas 3 y 4) (8). La evaluación de la percepción de síntomas de hipoglucemia en la práctica clínica es un reto, y dado que uno de los componentes del cuestionario de Clarke está más relacionado con hipoglucemia severa, los pacientes que experimentan principalmente hipoglucemia de nivel 1 (<70 mg/dl) inadvertida pueden tener una puntuación de Clarke más baja (8). Actualmente, disponemos del monitoreo continuo de glucosa (MCG), el cual, detecta una proporción sustancialmente alta de HI, incluido el 62,5 % de los pacientes con DM1 y el 46,6% de los pacientes con DM2(5). Esto permite la evaluación de métricas del control glucémico como porcentaje de Tiempo en Rango (%TIR), tiempo encima del rango (%TAR), tiempo bajo el rango (%TBR) y variabilidad glucémica.

La evidencia con respecto a la asociación entre las métricas del MCG y el puntaje del cuestionario de Clarke en paciente usuarios de insulina es limitada. El objetivo de este estudio es describir la asociación entre el puntaje en el cuestionario de Clarke y las métricas de control metabólico aportadas por el MCG en pacientes con diagnóstico de DM1 o DM2 tratados con insulina y con alto riesgo de hipoglucemia. Adicionalmente, se describieron las características de la población y métricas de control glucémico de acuerdo con la percepción de síntomas de hipoglucemia.

## Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, incluyendo pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM1 o DM2 en tratamiento con insulina, en seguimiento en la Unidad de Endocrinología del Hospital San Ignacio (Bogotá, Colombia) entre enero de 2018 y marzo de 2020. Se incluyeron pacientes con alguna de las siguientes características: antecedente de uno o más eventos de hipoglucemia severa en el último año, factores de riesgo para hipoglucemia inadvertida (historia de neuropatía diabética, uno o más episodios de alerta de hipoglucemia en los últimos 6 meses); del mismo modo, pacientes que reportaran disminución de la percepción de síntomas asociados a los eventos de hipoglucemia (respuesta B o C de la primera pregunta del cuestionario de Clarke). Se excluyeron los pacientes con enfermedad oncológica activa y las mujeres en embarazo o lactancia. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario San Ignacio FM-CIE-0353-20.

Los datos demográficos, el índice de comorbilidad de Charlson (15), las características clínicas como el peso e índice de masa corporal (IMC), la Hemoglobina Glucosilada (HbA1c), el tratamiento prescrito, y la información sobre el uso de servicios de salud relacionado con hipoglucemia en el último año (valoración por grupo paramédico, consulta al servicio de urgencias u hospitalización), se recolectaron de forma sistemática en la valoración inicial utilizando un formato estandarizado. Adicionalmente, a todos los pacientes se les realizó el cuestionario de Clarke versión en español (11) por personal

familiarizado y entrenado para su uso, lo que hace parte de la práctica clínica usual. Posteriormente se instaló el sistema de monitorización continua de glucosa Dispositivo iPro2 (Medtronic, Minneapolis, MN) con inserción del sensor Enlite® (Medtronic, Minneapolis, MN) como herramienta de monitoreo continuo de glucosa (MCG) ciego durante 6 días. El equipo fue calibrado con cuatro mediciones de glucosa capilar, dos horas posteriores a la inserción del sensor, antes de cada comida principal y antes de acostarse, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. A todos los pacientes se les indicó realizar al menos cuatro glucometrías al día y registrar los síntomas de hipoglucemia como hambre, palpitaciones, temblor, sudoración o mareo, en un formato establecido para tal fin. Transcurrido el período de MCG, se descargó la información usando el software Carelink Personal versión 3.0 (Medtronic, Minneapolis, MN).

Se definió hipoglucemia severa como un evento grave caracterizado por alteración del estado mental o físico que requiere asistencia por un tercero para el tratamiento (16). Polifarmacia como consumo de más de 5 medicamentos al día. Los pacientes con un puntaje en el cuestionario de Clarke  $\geq 4$  se clasificaron como HI. Además, se calculó el coeficiente de variación (CV%) a partir de la división entre la desviación estándar y promedio de glucosa, multiplicado por 100% y se definió alta variabilidad glucémica un CV%  $\geq 36$  %. El Indicador de Gestión de glucosa o *Glucose management indicator* (GMI) se basa en el promedio de glucosa para dar un valor análogo a la HbA1c y su fórmula es  $GMI (\%) = 3,31 + \text{glucosa promedio (mg/dL)} \times 0,02392$  (17). Los umbrales para definir porcentaje de tiempo en rango (70–180 mg/dl), por debajo (<70 mg/dl) y por encima del rango (>180 mg/dl), se definieron de acuerdo con el consenso de MCG (18).

Se analizaron las variables continuas como media y desviación estándar cuando se cumplió el supuesto de normalidad o como mediana y rango intercuartílico cuando no se cumplió dicho supuesto. Las variables categóricas se describieron por medio números absolutos y proporciones. Para la comparación de los TIR, TBR y TAR se utilizó una prueba U de Mann Whitney. En dicho modelo, se incluyeron variables de interés como

el puntaje de Clarke  $\geq 3$  y  $\geq 4$  y las métricas del MCG: %TIR, %TAR, %TBR y %CV. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico STATA (Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

## Resultados

Se incluyeron 83 pacientes, la mediana de edad fue de 63 años (rango intercuartílico, RIC 53.5–70.5), el 71.1 % corresponde a pacientes con diagnóstico de DM2, la HbA1c fue  $7.6 \pm 1.6$  %, y el 74.6 % tuvo un índice de Charlson  $\leq 3$ . La complicación microvascular, más frecuente fue enfermedad renal diabética (44.5 %). Mientras que, el 15.6 % de los pacientes presentó HI y un tercio de los pacientes tenía antecedente de al menos un evento de hipoglucemia en el último año. Con respecto al puntaje del cuestionario de Clarke, 59 (71 %) pacientes tuvieron un Clarke entre 1–2, 10 (12 %) pacientes con Clarke de 3 y 14 (16 %) pacientes con Clarke  $\geq 4$  (tabla 1).

Entre los pacientes con Puntaje de Clarke de 1–2 el 20 % tenía historia de hipoglucemia severa, comparado con el 40 % para los pacientes con Clarke de 3, y 50 % para Clarke  $\geq 4$ . Entre aquellos con Clarke  $\geq 4$ , la edad fue menor (Mediana 51 [RIC 28–76.7], correspondiendo en su mayoría al diagnóstico de DM1. La mayoría de estos pacientes fueron tratados con esquema de insulina basal-bolo con análogo de insulina de segunda generación y no realizaban actividad física. La información demográfica y las características basales de la población según el puntaje del cuestionario de Clarke se presentan en la tabla 1.

Con respecto a las métricas obtenidas a partir del MCG el GMI para la población general fue  $6.7 \pm 1.3$  %, con glucosa intersticial promedio de  $142.6 \pm 36.6$  mg/dl. La mediana de TIR 75 % [RIC 63–92], TBR 3 % [1–7], TAR 15 % [3–27]. Las métricas del MCG de acuerdo con el puntaje de Clarke, se presentan en la figura 1 como promedios y en la tabla 2 como medianas y rango intercuartílico. Así como, en pacientes con DM1 el %TIR entre 70–180 mg/dl fue menor (Mediana 65 % [RIQ 45–75]), a expensas de mayor %TAR (Mediana 25.5 % [RIC 19–46]). De igual forma el %CV fue mayor en este grupo (Mediana 44.3 [RIQ 37.6–47]).

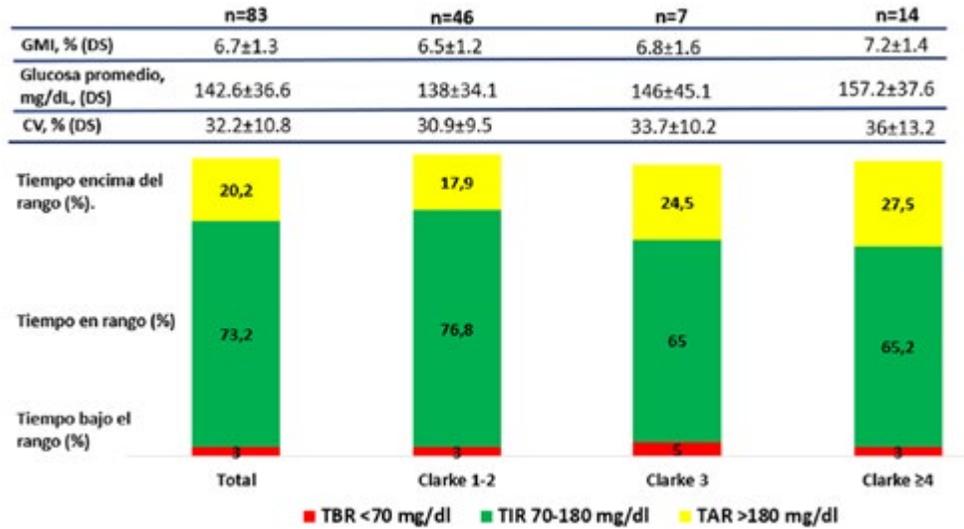
**Tabla 1.** Características basales de los pacientes de acuerdo con la percepción de síntomas de hipoglucemia según el puntaje en cuestionario de Clarke: percepción normal (Clarke 1-2), indeterminada (Clarke = 3) e hipoglucemias inadvertidas (Clarke  $\geq 4$ )

Características basales	Total		Clarke 1-2		Clarke 3		Clarke $\geq 4$	
	n=83		n=59 (71%)		n=10 (12%)		n=14 (16%)	
Edad en años, mediana (RIC)	63	(53.5-70.5)	64	(56-70)	62	(41.7-67.5)	51	(28-76.7)
Femenino, n (%)	45	(54.2)	31	(52.5)	3	(30)	11	(78.6)
Diabetes tipo 2, n (%)	59	(71.1)	46	(77.9)	7	(70)	6	(42.8)
Edad de diagnóstico de diabetes en años, mediana (RIC)	44	(35-53)	45	(37.2-53.7)	47	(32.5-52.7)	39	(19-49)
Duración de la diabetes en años, media (DE)	16.9	(9.8)	17.1	(10.1)	17.2	(7.8)	17.8	(11.5)
Índice de masa corporal, media (DE)	27.3	(4.8)	26.9	(4.5)	25.7	(4.9)	23.7	(5.5)
HbA1c, media (DE)	7.6	(1.6)	7.5	(1.4)	7.5	(1.1)	7.4	(1.5)
<b>TFG en ml/min/1.73m<sup>2</sup>, n (%) *</b>								
Estadio 1 (TFG >90)	18	(29.5)	15	(34.8)	1	(11.1)	2	(22.2)
Estadio 2 (TFG 89-60)	7	(11.5)	5	(11.6)	1	(11.1)	1	(11.1)
Estadio 3a (TFG 59-45)	18	(29.5)	11	(25.5)	4	(44.4)	3	(33.3)
Estadio 3b (TFG 30-44)	8	(13.1)	6	(13.9)	1	(11.1)	1	(11.1)
Estadio 4 (TFG 15-29)	4	(6.5)	3	(6.9)	1	(11.1)	0	
Estadio 5 (TFG <15)	6	(9.8)	3	(6.9)	1	(11.1)	2	(22.2)
<b>Complicaciones microvasculares, n (%)</b>								
Enfermedad renal diabética	37	(44.5)	25	(42.3)	6	(60)	6	(42.8)
Retinopatía diabética	28	(33.7)	20	(33.9)	4	(40)	4	(28.6)
Neuropatía diabética	22	(26.5)	17	(28.8)	2	(20)	3	(21.4)
Pie diabético	4	(4.8)	2	(3.4)	2	(20)	0	
<b>Complicaciones macrovasculares, n (%)</b>								
	16	(19.3)	13	(22)	2	(20)	1	(7.1)
<b>Historia de hipoglucemia severa, n (%)</b>								
	24	(28.9)	13	(22)	4	(40)	7	(50)

<b>Uso de servicios de salud por hipoglucemia en el último año, n (%)</b>	5	(6.9)	3	(5.1)	0		2	(14.2)
<b>Tratamiento</b>								
<b>Polifarmacia (&gt;5 medicamentos al día), n (%)</b>	39	(47)	27	(45.8)	6	(60)	6	(42.8)
<b>Actividad física †</b>								
PAI 0	51	(68.9)	35	(67.3)	6	(60)	10	(83.3)
PAI 1	6	(8.1)	5	(9.61)	1	(10)	0	
PAI 2	17	(22.3)	12	(23)	3	(30)	2	(16.6)
<b>Esquema de insulina‡</b>								
Basal – bolo	52	(66.6)	34	(61.8)	5	(50)	13	(92.8)
Basal	20	(25.6)	15	(27.3)	5	(50)	0	
Basal – plus	6	(23.4)	6	(10.9)	0		0	
<b>Insulina basal‡</b>								
Insulina Degludec	50	(64.1)	32	(58.2)	6	(60)	12	(92.3)
Insulina Glargina U100	26	(33.3)	22	(40)	3	(30)	1	(7.7)
Insulina Detemir	1	(1.3)	0		1	(10)	0	
Insulina NPH	1	(1.3)	1	(1.8)	0		0	
Dosis diaria de insulina basal, unidades (RIC)	24	(17.7–36)	25	(18–34)	23	(16.8–42.5)	25	(20–36)
Dosis diaria de insulina bolo, unidades (RIC)	18	(4–28)	18	(4–30)	3	(0–10)	22	(18–28)
<b>Antidiabéticos orales, n (%)</b>								
Metformina	33	(39.7)	27	(45.8)	4	(40)	2	(14.3)
Inhibidor de DPP4	24	(28.9)	19	(32.2)	2	(20)	3	(21.4)
Inhibidor de iSGLT2	18	(21.6)	15	(25.4)	3	(30)	0	
Análogos del receptor de GLP1	16	(19.3)	11	(18.6)	4	(40)	1	(7.1)

**Nota:** RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; TFG: tasa de filtración glomerular; PA0: inactivo, PA1: actividad física 1 a 2 veces por semana; PA2: actividad física > 2 veces por semana; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; GLP1: glucagón like peptide-1.  
\*Datos de 61 pacientes. †Datos de 74 pacientes. ‡Datos de 78 pacientes.

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 1.** Métricas de control glucémico de acuerdo con el puntaje en el cuestionario de Clarke en pacientes con DM1 y DM2 tratados con insulina

**Nota:** GMI: Glucose management indicator; CV: coeficiente de variación; TBR: tiempo debajo del rango; TIR: tiempo en rango; TAR: tiempo encima del rango.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Diferencia de las métricas de MCG según hipoglicemia inadvertida de acuerdo con el puntaje en cuestionario de Clarke

	Clarke <4 n=69	Clarke ≥4 n=14	Valor p*	Clarke <3 n=59	Clarke ≥3 n=24	Valor p*
% TIR 70-180 mg/d, mediana (RIC)	77 (68-92)	55 (41-89)	0.05	77 (68-91)	65.5 (50-92)	0.10
%TBR <70 mg/dL, mediana (RIC)	3 (1-6)	3.5 (1-10)	0.53	3 (1-6)	3.5 (1-10)	0.31
TAR >180 mg/dL, mediana (RIC)	15 (3-16)	23 (7-54)	0.15	15 (4-26)	18 (3-47)	0.43
CV, mediana (RIC)	30 (24-39)	39.5 (27.5-45)	0.06	29.5 (24-39)	32.8 (25-44)	0.14
CV ≥36%, n (%)	23 (33.3)	8 (57.1)	0.09	19 (33.3)	12 (50.0)	0.26

**Notas:** RIC: rango intercuartílico; CV: coeficiente de variación; TBR: tiempo debajo del rango; TIR: tiempo en rango; TAR: tiempo encima del rango. \* Comparación realizada con una prueba U de Mann Whitney para la comparación de medianas, y una prueba chi cuadrado para la comparación de proporciones.

**Fuente:** elaboración propia.

Por otra parte, los pacientes con puntaje de Clarke <4 lograron mayor %TIR 70-180 mg/dl comparado con los sujetos con Clarke ≥4 (Mediana 77 [RIC 68-92] vs 55 [RIC 41-89], p=0.05) (tabla 2) a expensas de menor TAR >180

mg/dL (Mediana 15 [RIC 3-16] vs 23 [RIC 7-54], p=0.15). Dichas diferencias fueron más evidentes en los pacientes con diabetes tipo 2, que en los pacientes con diabetes tipo 1 (figura 2 y 3).

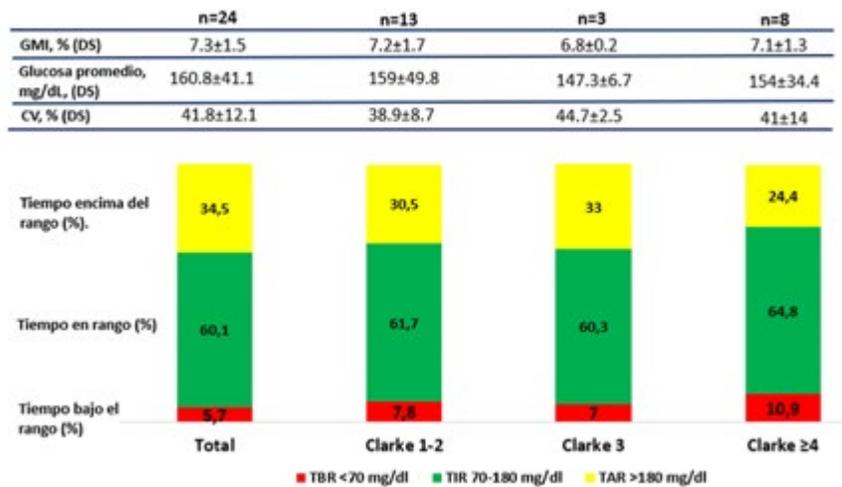


Figura 2. Métricas de control glucémico de acuerdo con el puntaje en el cuestionario de Clarke en pacientes con DM1

**Nota:** GMI: Glucose management indicator; CV: coeficiente de variación; TBR: tiempo debajo del rango; TIR: tiempo en rango; TAR: tiempo encima del rango.

**Fuente:** elaboración propia.

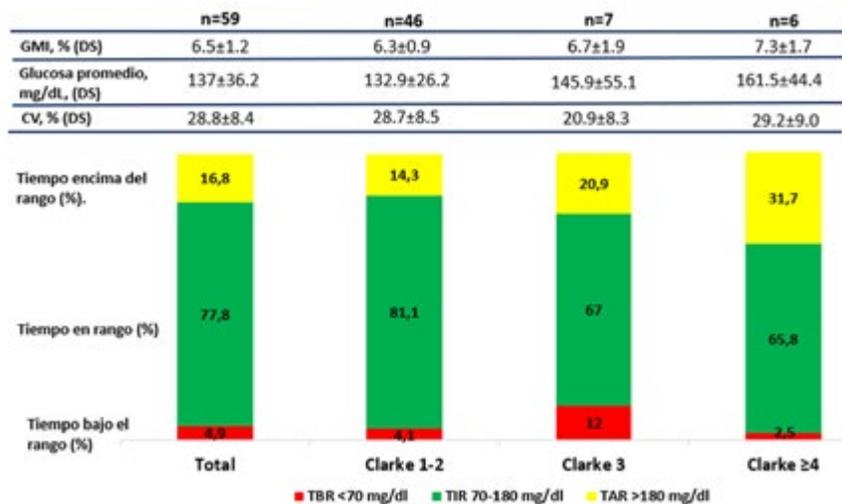


Figura 3. Métricas de control glucémico de acuerdo con el puntaje en el cuestionario de Clarke en pacientes con DM2 tratados con insulina

**Nota:** GMI: Glucose management indicator; CV: coeficiente de variación; TBR: tiempo debajo del rango; TIR: tiempo en rango; TAR: tiempo encima del rango.

**Fuente:** elaboración propia.

No se encontraron diferencias significativas en el TBR <70 mg/dL al comparar los pacientes con Clarke <4 vs Clarke  $\geq$ 4 en la población general (Mediana 3 % [RIC 1–6] vs 3.5 % [1.10],  $p=0.053$ ) (tabla 2). Hallazgos que se mantuvieron tanto en los pacientes con DM1, (Mediana 7 % [RIC 1–10] vs 6 % [1–15]) (tabla 2, figura 2), como en los pacientes con DM2 (Mediana 2.5 % [RIC 0–5] vs 1.5 % [1–4]) (tabla 2, figura 3). Los pacientes con puntaje de Clarke <3 tendieron a mayor %TIR 70–180 mg/dl comparado con los sujetos con Clarke  $\geq$  3 (Mediana 77 [RIC 68–91] vs 65.5 [RIC 50–92],  $p=0.10$ ). No se encontraron diferencias con respecto al %CV utilizando puntos de corte de 36 % (tabla 2).

## Discusión

El cuestionario de Clarke permite evaluar la percepción de los síntomas de hipoglucemia y detectar pacientes en riesgo de presentar hipoglucemia severa en pacientes con DM1 y DM2 tratados con insulina (2). El %TIR es una métrica simple e intuitiva del control glucémico, que se correlaciona de forma adecuada con la HbA1c (16) permitiendo la individualización del tratamiento. Un %TIR bajo se asocia con incremento de complicaciones microvasculares (19,20), macrovasculares (21) y aumento de mortalidad (22) en pacientes con DM1 y DM2. Este estudio mostro, que un puntaje de Clarke  $\geq$  4 se asoció a un peor perfil glucémico con menor %TIR entre 70–180 mg/dL de forma clínica y estadísticamente significativa en pacientes con diabetes usuarios de insulina con factores de riesgo para hipoglucemia.

En este estudio el %TBR <70 mg/dl de la población total estaba fuera de metas según los parámetros del consenso (18). Sin embargo, al evaluar los pacientes con HI, aunque %TBR <70 mg/dl fue mayor, no se encontró diferencia estadísticamente significativa comparado con los pacientes con percepción normal, posiblemente relacionado con el bajo número de pacientes con Clarke  $\geq$ 4. Vieira et al encontraron que el %TBR <70 mg/dl ( $6.3 \pm 4.8$  vs.  $10.3 \pm 4.9$   $p=0.009$ ) y la duración de la hipoglucemia en minutos ( $97.6 \pm 40.9$  vs  $131.7 \pm 38.6$ ,  $p=0.008$ ) fue mayor en pacientes con diagnóstico de DM1 con edad

promedio  $35.0 \pm 12.4$  años, usuarios de MCG intermitente y alta variabilidad glucémica con hipoglucemia inadvertida comparado con pacientes con percepción normal. Hallazgos similares se describieron en un subanálisis al comparar los pacientes clasificados como indeterminado (Clarke 3) con los pacientes con hipoglucemia inadvertida ( $6.3 \pm 5.1$  vs  $10.3 \pm 4.9$   $p=0.035$ ) (8), sugiriendo que aquellos pacientes con mayor puntaje en el cuestionario de Clarke tienden a pasar más tiempo por debajo del objetivo glucémico.

El incremento de %TAR en los pacientes con HI esta posiblemente asociado a la implementación de conductas para evitar la hipoglucemia (mayor consumo de carbohidratos, reducción u omisión de dosis de insulina, disminución de actividad física) (23), reforzando la utilidad del MCG para el seguimiento y tratamiento de esta población. Hallazgos similares a los reportados en este estudio se han descrito en pacientes con DM1 (4) y DM2 (5), con HI de acuerdo con el cuestionario de Clarke, encontrando que el %TIR 70–180 mg/dL fue menor comparado con la población con percepción normal de síntomas de hipoglucemia. En este estudio, los pacientes con un puntaje en el cuestionario de Clarke entre 1–2 presentaron un mejor perfil glucémico, con un %TIR cercano al 80% con baja exposición tanto a hipo como a hiperglucemia.

Adicionalmente, la edad está asociada a cambios en el umbral de percepción de síntomas de hipoglucemia (5,24). Por consiguiente, a mayor edad hay disminución en el umbral de síntomas adrenérgicos, incrementando el riesgo de HI e hipoglucemia severa. En nuestro estudio, el 80% de la población incluida tenía diagnóstico de DM2 de larga duración, con una mediana de edad de edad de 63 años, favoreciendo diferencias con respecto a estudios que incluyen en su mayoría población con DM1. Además, llamo la atención que no se encontró una alta proporción de pacientes con alta variabilidad glucémica, ni en la población total y ni en la población con hipoglucemia inadvertida, a pesar de incluir población con factores de riesgo para hipoglucemia. Esto puede estar asociado a que más de la mitad de los pacientes incluidos recibían tratamiento que puede reducir la variabilidad glucémica como Insulina Degludec (25–27), inhibidor de DPP4 (iDPP4) y análogos

del receptor de GLP1 (AR-GLP1). Del mismo modo Huang *et al.* encontraron disminución del riesgo de HI en pacientes con DM2 tratados con iDPP4 (5).

Este estudio amplía la información sobre las métricas del MCG en pacientes con factores de riesgo para hipoglucemia e HI, adicionalmente incluye un porcentaje importante de pacientes con DM2, mayores de 60 años, donde esta información es más escasa. El uso de monitoreo ciego, evito que el paciente tomara conductas que modificaran el tiempo en hipo- e hiperglucemia durante el tiempo de observación. Son limitaciones de este estudio un seguimiento corto con MCG y el bajo número de pacientes con DM1, por lo que la validez externa de nuestros resultados en esta población puede ser limitada.

### Conclusión

La HI se asocia a un peor control glucémico con menor %TIR entre 70–180 mg/dL, por lo que es una barrera para lograr las metas de control metabólico y se asocia a mayor exposición a hiperglucemia, reforzando la utilidad del MCG para el seguimiento y tratamiento de esta población.

### Contribuciones de los autores

Diana Cristina Henao-Carrillo: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original), revisión, edición del manuscrito final y correcciones del arbitraje; Ana María Gómez, Martín Rondón, Óscar Mauricio Muñoz: investigación, metodología y escritura (borrador original), revisión, edición del manuscrito final y correcciones del arbitraje; Alejandro García-Cajiao, Sofía Robledo-Gómez, Gabriela Mejía-Piña, Salma Nicole Chahin-Padilla, Alfonso Kerguelen, Claudia Patricia-Rubio: investigación y metodología.

### Declaración de fuentes de financiación

La investigación de la que se deriva este artículo se realizó con el apoyo de la convocatoria para la financiación de proyectos de investigación 2017 del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia (HUSI-CSI-05.17).

### Conflictos de interés

Diana Henao reporta honorarios como conferencista de Novo Nordisk, Sanofi y Abbott; Ana María Gómez reporta honorarios como conferencista de Novo Nordisk, Elli Lilly, Boehringer Ingelheim, Abbott y Medtronic. Los demás autores no reportan conflictos de interés.

### Implicaciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, Colombia (FM-CIE-0353-20).

### Referencias

- [1] Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes*. 2015 jul. 10;6(7):912–926. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.912>
- [2] Rubin NT, Seaquist ER, Eberly L, Kumar A, Mangia S, Öz G, *et al.* Relationship Between Hypoglycemia Awareness Status on Clarke/Gold Methods and Counterregulatory Response to Hypoglycemia. *J Endocr Soc*. 2022 sep.;6(9):bvac107. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac107>
- [3] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 jan. 1;46(Suppl 1):S97–S110. <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>
- [4] Malone SK, Peleckis AJ, Grunin L, Yu G, Jang S, Weimer J, *et al.* Characterizing Glycemic Control and Sleep in Adults with Long-Standing Type 1 Diabetes and Hypoglycemia Unawareness Initiating Hybrid Closed Loop Insulin Delivery. *J Diabetes Res*. 2021;2021:6611064. <https://doi.org/10.1155/2021/6611064>
- [5] Huang B, Jiang Q, Wu T, Shen Q, Wang W, Wang S, *et al.* Hypoglycemia unawareness identified by continuous glucose monitoring system is frequent in outpatients with type

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

- 2 diabetes without receiving intensive therapeutic interventions. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 nov.;14:180. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00959-x>
- [6] The International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 may.;7(5):385–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
- [7] Rehni AK, Dave KR. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *Mol Neurobiol.* 2018 dec.;55(12):9075–9088. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1044-6>
- [8] Vieira IH, Barros LM, Baptista CF, Melo M, Rodrigues DM, Paiva IM. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes patients using intermittent continuous glucose monitoring: Identification of risk factors and glycemic patterns. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 jun.;16(6):102525. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102525>
- [9] van Meijel LA, de Vegt F, Abbink EJ, Rutters F, Schram MT, van der Klauw MM, *et al.* High prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and severe hypoglycemia among people with insulin-treated type 2 diabetes: The Dutch Diabetes Pearl Cohort. *BMJ open diabetes Res care.* 2020 feb;8:e000935. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000935>
- [10] Takagi S, Miura J, Takita M, Mochizuki S, Asanuma T, Hoshina S, *et al.* Factors associated with hypoglycemia unawareness and severe hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig.* 2022 dec.;13(12):2018–2026. <https://doi.org/10.1111/jdi.13886>
- [11] Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness. *Med Clin (Barc).* 2015 may 21;144(10):440–444. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2015.12.012>
- [12] Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care.* 1995 apr. 1;18(4):517–522. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.4.517>
- [13] De Mesa U, Anonuevo-Cruz MC, Nicodemus NJ, Reyes NG. Development and Validation of a Questionnaire Evaluating Impaired Hypoglycemia Awareness among Adult Filipino Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2017;32(2):158–164. <https://doi.org/10.15605/jafes.032.02.10>
- [14] Gómez AM, Imitola A, Henao D, García-Jaramillo M, Giménez M, Viñals C, *et al.* Factors associated with clinically significant hypoglycemia in patients with type 1 diabetes using sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose management: A multicentric study on iberoamerica. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 jan.-feb.;15(1):267–272. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.002>
- [15] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- [16] Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia.* 2021 feb. 7;64(5):963–970. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05366-3>
- [17] Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, *et al.* Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018 nov.;41(11):2275–2280. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
- [18] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, *et al.* Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the

- international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019 aug.;42(8):1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- [19] Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, *et al.* Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 nov.;41(11):2370–2376. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>
- [20] Yang J, Yang X, Zhao D, Wang X, Wei W, Yuan H. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with painful diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig*. 2021 may;12(5):828–836. <https://doi.org/10.1111/jdi.13394>
- [21] Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, *et al.* Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020 jan. 22;22(2):72–78. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0251>
- [22] Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, *et al.* Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021 feb;44(2):549–555. <https://doi.org/10.2337/dc20-1862>
- [23] Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, *et al.* Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 aug.;130:121–129. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.05.004>
- [24] Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep*. 2018 jun 21;18(8):53. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0>
- [25] Goldenberg RM, Aroda VR, Billings LK, Christiansen ASL, Meller Donatsky A, Parvaresh Rizi E, *et al.* Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range: SWITCH PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2021 nov;23(11):2572–2581. <https://doi.org/10.1111/dom.14504>
- [26] Cheng A, Bailey TS, Mauricio D, Roussel R. Insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec: A review of the current evidence comparing these two second-generation basal insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 apr.;36(7):e3329. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3329>
- [27] Henao-Carrillo DC, Muñoz OM, Gómez AM, Rondón M, Colón C, Chica L, *et al.* Reduction of glycemic variability with Degludec insulin in patients with unstable diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018 jun.;12:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.03.003>



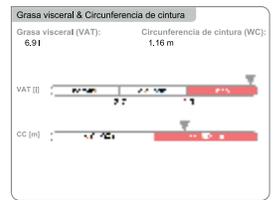
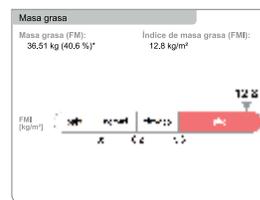
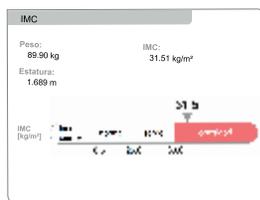
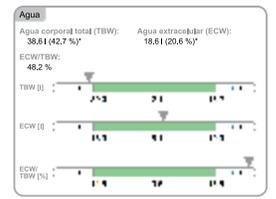
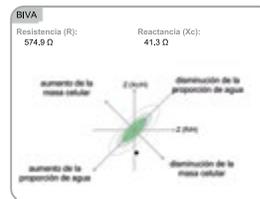
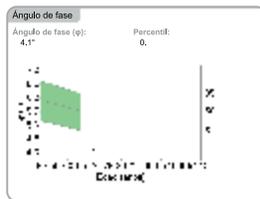
# ¡Conozca como nuestra medición de agua corporal grado médico puede ayudarle a obtener un diagnóstico más confiable!

Una confiable medición de agua en la composición corporal ofrece información valiosa sobre la salud y el metabolismo, lo que permite una interpretación precisa de los resultados y facilita la detección temprana, el seguimiento efectivo y la toma de decisiones informadas en el tratamiento y manejo de diversas condiciones médicas. Además, nuestro seca mBCA le permite realizar las mediciones y análisis de composición corporal con mayor frecuencia y trazabilidad para evaluar la evolución de sus pacientes durante el tratamiento con una mejor relación costo/beneficio que los equipos médicos más avanzados de imágenes diagnósticas.



- 98%** Logramos un excepcional 98 % de precisión en la medición del agua corporal total frente a la dilución deuterio (D2O), brindando resultados exactos y confiables sin complejas pruebas de laboratorio.
- 97%** Seica mBCA se alza con un 97 % de precisión frente a la resonancia magnética, allanando el camino hacia diagnósticos más rápidos y accesibles.
- 98%** Precisión que desafía los límites: seca mBCA redefine la composición corporal con una correlación del 98 % en masa libre de grasa, estableciendo nuevos estándares en la atención médica.
- 95%** Nuestra tecnología seca mBCA es el puente entre la ciencia y la eficiencia: alcanza un 95 % de precisión en la medición del agua extracelular, dejando atrás las pruebas sanguíneas demoradas.

Validamos lo que prometemos. Consulte aquí nuestros estudios clínicos:



**Validación Científica: La garantía de resultados precisos**

Explore la clave de la precisión en el cuidado de la salud.  
**¡Solicita una demostración ahora!**



☎ **489 3000**

☎ **311 635 2058**

## mBCA 514

- Somos Grado Médico validados científicamente contra los métodos más avanzados de referencia.

Ofrecemos resultados confiables diferenciados por etnia, género y para pacientes obesos con IMC > 30

- Tecnología Octopolar patentada con barandal y 19 frecuencias para garantizar la confianza en la repetibilidad y trazabilidad.



Artículo original

## Expresión de la enzima 11 $\beta$ hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en placenta a término de la gestante obesa

Camila del Pilar Rodríguez  <sup>1</sup>, Yhoiss Smith-Muñoz <sup>1</sup>, Jenniffer Alejandra Castellanos <sup>2</sup>,  
María Carolina Pustovrh <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>2</sup>Facultad de Ingeniería, Unidad Central del Valle del Cauca, Tuluá, Colombia

**Cómo citar:** Rodríguez CP, Smith-Muñoz Y, Castellanos JA, Pustovrh MC. Expresión de la enzima 11 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en placenta a término de la gestante obesa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e813. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.813>

Recibido: 18/Noviembre/2022

Aceptado: 12/Mayo/2023

Publicado: 21/Septiembre/2023

### Resumen

**Contexto:** un ambiente materno obesogénico puede impactar directamente tanto sobre la función placentaria como el desarrollo y crecimiento del feto. La enzima 11 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2), ubicada en sincitiotrofoblasto, inactiva el cortisol transformándolo en cortisona para limitar su paso directo a circulación fetal. Diversas investigaciones proponen que una alta exposición a los glucocorticoides se asocia con una reducción del perímetro cefálico al nacer, aumento de la distracción y falta de atención, entre otras diversas alteraciones.

**Objetivo:** determinar la expresión proteica de 11 $\beta$ -HSD2 en muestras de placenta a término clasificadas de acuerdo al IMC.

**Metodología:** estudio de tipo corte transversal analítico. Para el desarrollo de la investigación se reclutó una población de 300 gestantes que asistieron al trabajo de parto en una IPS de la ciudad de Cali, se eligió para el cumplimiento del objetivo de este estudio una muestra de 15 tejidos placentarios (5 de cada grupo clasificado de acuerdo al IMC), previa firma de consentimiento informado. Las muestras de tejido placentario provenientes de las mujeres gestantes clasificadas de acuerdo al IMC fueron analizadas por inmunohistoquímica para la enzima 11 $\beta$ -HSD2. La inmunomarcación se evaluó por medio de software Image Pro Plus V 6.0. Los resultados se indican como la media  $\pm$  EE. Se consideraron diferencias significativas cuando  $p < 0.05$ .

**Resultados:** la enzima 11 $\beta$ -HSD2 se expresó en el citoplasma del sincitiotrofoblasto que reviste las vellosidades placentarias, con expresión menor en las placentas provenientes de mujeres con obesidad pregestacional en comparación con las de mujeres normopeso ( $p < 0.05$ ). Por tanto, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### Destacados

- El análisis inmunohistoquímico de fragmentos de tejido placentario organizados en microarreglos representa una técnica útil para el análisis de moléculas como la 11 $\beta$ -HSD2 en diferentes áreas de dicho órgano.
- La obesidad pregestacional es una condición que posiblemente altera el estado de diferentes moléculas a nivel placentario, en este caso, se observó una disminución de la expresión proteica de la 11 $\beta$ -HSD2 en las gestantes.
- La alteración en la expresión de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 a nivel placentario en mujeres con obesidad pregestacional se puede relacionar con un nivel elevado de cortisol en circulación fetal, lo cual genera en el feto alteraciones en el desarrollo y crecimiento.

 **Correspondencia:** Camila del Pilar Rodríguez, calle 4B # 36-00 Barrio San Fernando, edificio 116, espacio 27, Cali, Colombia. Correo-e: [camila.rodriguez@correounivalle.edu.co](mailto:camila.rodriguez@correounivalle.edu.co)

**Conclusiones:** iniciar la gestación en estado de obesidad afecta la expresión proteica de la enzima 11 $\beta$ -HSD2, lo cual comprometería el control de los niveles de cortisol que alcanza la circulación fetal.

**Palabras clave:** embarazo, hidroxisteroide deshidrogenasas, inmunohistoquímica, obesidad materna, placenta, vellosidades coriónicas, glucocorticoides.

## Expression of the enzyme 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in placenta at term of the obese pregnant woman

### Abstract

**Context:** An obesogenic maternal environment can directly impact both placental function and fetal growth and development. The enzyme 11 $\beta$  Hydroxysteroid Dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD2), located in syncytiotrophoblast, inactivates cortisol converting it into cortisone to limit its direct passage to fetal circulation. Several studies propose that high glucocorticoid exposure is associated with reduced head circumference at birth, increased distractibility and inattention, among other alterations.

**Objective:** To determine the protein expression of 11 $\beta$ -HSD2 in term placenta samples classified according to BMI.

**Methodology:** Analytical cross-sectional study. For the development of the research, a population of 300 pregnant women who attended labor at an IPS in the city of Cali was recruited and a sample of 15 placental tissues (5 from each group classified according to BMI) was chosen to fulfill the objective of this study after signing an informed consent form. Placental tissue samples from pregnant women classified according to BMI were analyzed by immunohistochemistry for the 11 $\beta$ -HSD2 enzyme. Immunolabeling was evaluated by Image Pro Plus V 6.0 software. Results are shown as mean  $\pm$  SE. Significant differences were considered when  $p < 0.05$

**Results:** The 11 $\beta$ -HSD2 enzyme was expressed in the cytoplasm of the syncytiotrophoblast lining the chorionic villi; its expression was lower in placentas from women with pregestational obesity compared to placentas from normopese women ( $p < 0.05$ ). Therefore, statistically significant differences were found between the two groups.

**Conclusion:** Starting gestation in a state of obesity affects the protein expression of the enzyme 11 $\beta$ -HSD2, which would compromise the control of cortisol levels reaching the fetal circulation.

**Key words:** Pregnancy, Hydroxysteroid dehydrogenases, Immunohistochemistry, Maternal obesity, Placenta, Chorionic Villi, Glucocorticoids

### Highlights

- The immunohistochemical analysis of fragments of placental tissue organized in microarrays represents a useful technique for the analysis of molecules such as 11 $\beta$ -HSD2 in different areas of this organ.
- Pregestational obesity is a condition that possibly alters the status of different molecules at the placental level; in this case, a decrease in the protein expression of 11 $\beta$ -HSD2 was observed in pregnant women.
- The alteration in the expression of the enzyme 11 $\beta$ -HSD2 at the placental level in women with pregestational obesity may be related to an elevated level of cortisol in fetal circulation. This may generate alterations in fetal development and growth.

## Introducción

Durante la gestación, es importante que la madre se habitúe a una dieta balanceada para lograr un embarazo saludable que garantice

una adecuada formación y desarrollo fetal (1). En los últimos 20 años, ha habido un aumento rápido y preocupante en la prevalencia de obesidad materna en todo el mundo. En los Estados Unidos y en Europa, se ha observado

un comportamiento similar, con un porcentaje significativo de mujeres en edad reproductiva que tienen sobrepeso (64 %) u obesidad (35 %)(2). Estos datos sugieren que la obesidad materna es un problema de salud pública importante que afecta a muchas poblaciones en todo el mundo. En Colombia, de acuerdo con la información obtenida en la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN, 2010), se ha observado una tasa preocupante del 34,6 % de gestantes con exceso de peso para la edad gestacional, de las cuales el 24,8 % tenían sobrepeso y el 9,8 % obesidad (3), lo que sugiere que la obesidad materna también es un problema grave en este país. En una investigación llevada a cabo en la ciudad de Cali, se estudió la relación entre la mortalidad fetal temprana y el estado nutricional de la madre. Los resultados mostraron que hubo una alta proporción de mujeres embarazadas con obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), correspondiendo al 13,1% de los casos estudiados (4).

En el embarazo, el estado de obesidad aumenta el riesgo de ocurrencia de trabajo de parto pretérmino, cesárea primaria, morbilidad perioperatoria, hipertensión, preeclampsia, diabetes gestacional, infección puerperal; sin embargo, el impacto puede extenderse más allá de la etapa neonatal y generar complicaciones a largo plazo en el individuo adulto con obesidad, diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, etc. (5-8). Por otra parte, la placenta, encargada del intercambio de nutrientes y desechos entre la madre y el feto, es indispensable para un desarrollo adecuado del embarazo (9). Su función también es modular la exposición del feto a los glucocorticoides, protegiéndolo por medio de una barrera a nivel del sincitiotrofoblasto donde se encuentra la enzima 11 $\beta$ -HSD2 que metaboliza el cortisol (80% - 90 %) inactivándolo a cortisona (10-12).

Evaluar la expresión de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 por medio de inmunohistoquímica en tejidos placentarios provenientes de gestantes normopeso y con obesidad permitirá aumentar el grado de comprensión acerca de la influencia

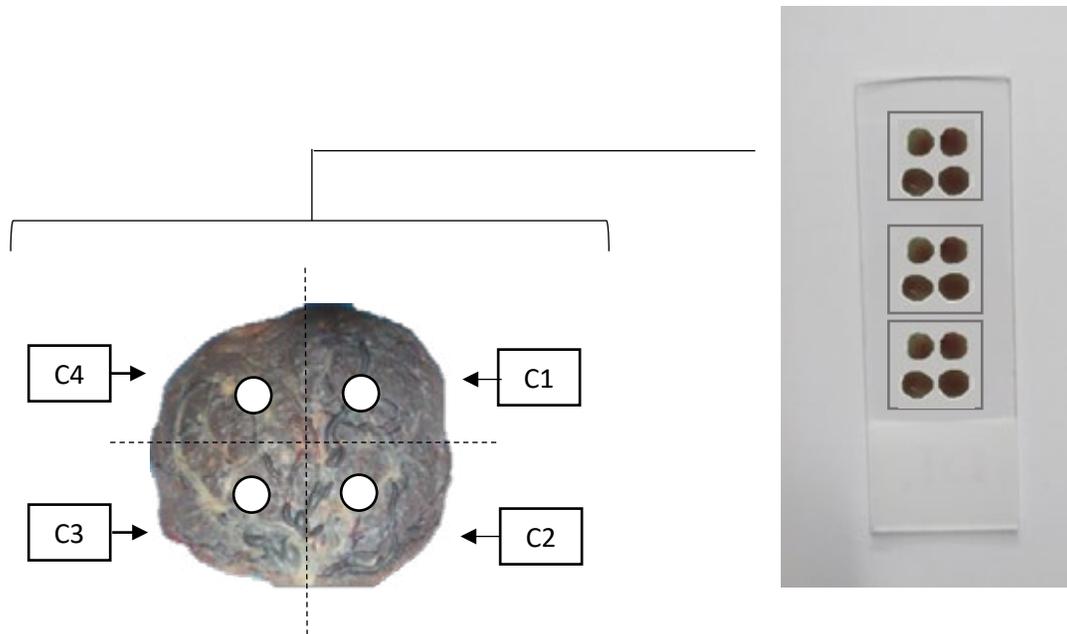
que dicha condición tiene sobre la regulación molecular de la barrera feto-placentaria.

## Métodos

### Tejido placentario

En este estudio preliminar de tipo corte transversal analítico, se incluyó el análisis de la placenta a término proveniente de mujeres, que dieron su firma en el consentimiento informado, entre los 18 y 37 años de edad, con embarazo único, sin preeclampsia, diabetes gestacional, alteraciones de las hormonas tiroideas o inmunológicas y sin administración de glucocorticoides por amenaza de parto pretérmino. Las gestantes fueron clasificadas de acuerdo con su IMC calculado al inicio y al final de la gestación con el fin de ubicar a las gestantes dentro de cada grupo y siguiendo los criterios expuestos en las Guías de Práctica Clínica en Colombia y la OMS (13). Las participantes fueron divididas en tres grupos, de los cuales se obtuvieron 15 placentas: cinco gestantes normopeso (GN: 18,5 kg/m<sup>2</sup> - 24,9 kg/m<sup>2</sup>), cinco gestantes con obesidad pregestacional (GOP: inicio de embarazo con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y cinco gestantes con obesidad gestacional (GOG: ganancia de peso durante el embarazo superior a 13 kg). A partir de la población equivalente a 300 gestantes, se calculó un tamaño muestral de 60 mujeres en el proyecto marco "Hormonas tiroideas en la gestante obesa y su uso como biomarcadores de salud materno fetal" y para dar cumplimiento al objetivo de la investigación, se eligió un conjunto de 15 tejidos placentarios. El presente estudio contó con el aval del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle, aval código interno E028-021.

Cada placenta fue dividida en cuatro cuadrantes, a partir de los cuales se obtuvieron muestras del lado fetal (vellosidades coriónicas), que fueron fijadas en paraformaldehído, incluidas en parafina y organizadas en microarrays. Luego de cada microarray, se realizaron tres cortes seriados de 4  $\mu$ m de grosor (figura 1).



**Figura 1.** Placenta humana a término dividida en cuatro cuadrantes para proceso de inmunohistoquímica

**Fuente:** elaboración propia.

### Proceso de inmunohistoquímica

En el proceso de inmunohistoquímica, 15 portaobjetos con microarrays de tejido placentario se sometieron a una recuperación antigénica con tampón Tris-EDTA pH 9,0 (0,01M) en calor húmedo durante 20 minutos. Posteriormente las muestras fueron incubadas con 1,0  $\mu$ g/mL de anticuerpo policlonal contra la enzima 11 $\beta$ -HSD2 humana (rabbit-Invitrogen-PA5-79399), diluido en PBS, a 4 °C durante toda la noche. Para realizar el control negativo, las muestras se incubaron en PBS con omisión de anticuerpo primario. Finalizada la incubación, se realizaron dos lavados por 3 min con PBS-T y dos lavados adicionales con PBS por 3 min. Luego se incubó con anticuerpo secundario por 10 min siguiendo las instrucciones del kit UltraVision Quanto Detection System HRP (Thermo). Para el revelado de la inmunomarcación se utilizó el cromógeno 3' 3' Diaminobenzidina (DAB, Abcam) por 30 segundos. La contratincción se realizó aplicando hematoxilina de Harris (14).

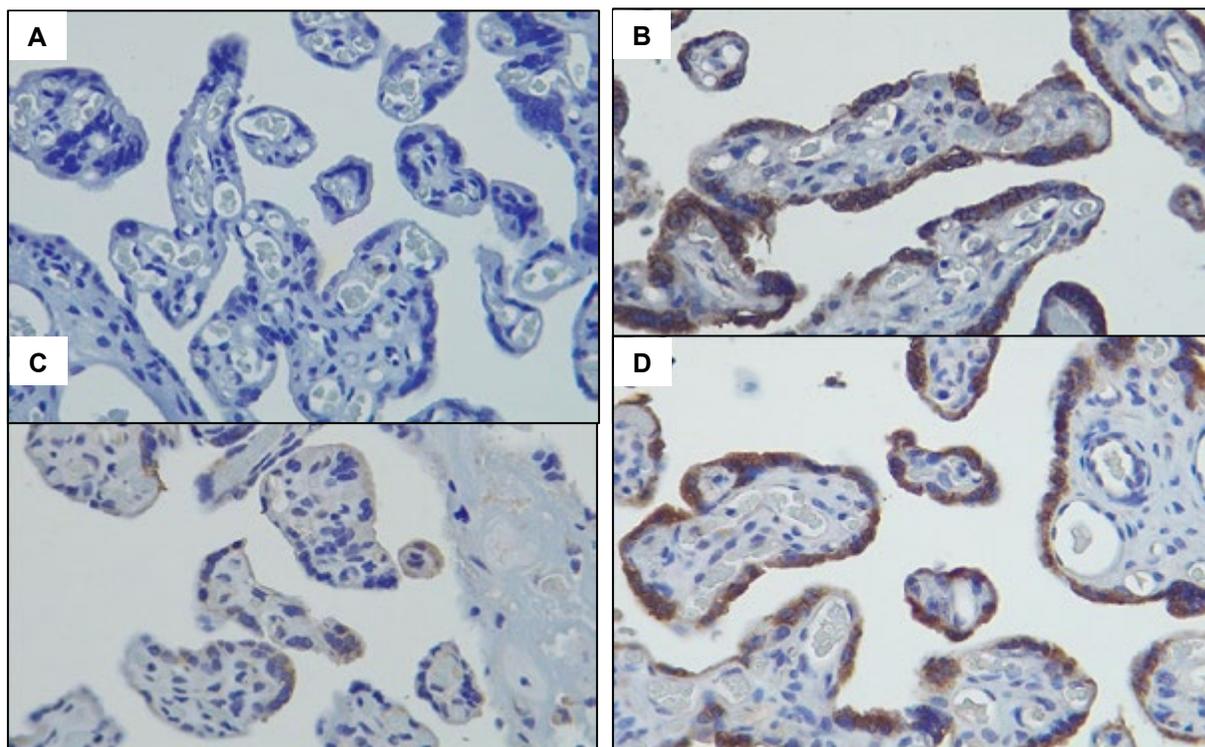
Para el análisis de la inmunohistoquímica, se empleó el microscopio Leica DM750 con cámara acoplada Leica ICC50 W. Doce microfotografías

por muestra fueron tomadas a 10X. Las 180 imágenes obtenidas se analizaron utilizando el *software* Image Pro Plus V 6.0. La intensidad de inmunomarcación fue reportada como el promedio de DOI (densidad óptica integrada), medido en unidades arbitrarias (UA).

### Análisis estadístico

En esta investigación se planteó como hipótesis nula ( $H_0$ ) que la expresión de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 no se encuentra alterada en la placenta de gestantes a término agrupadas por IMC. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS V27 Premium (IBM, Nueva York, EE. UU.) y se utilizó un valor de  $p \leq 0,05$  como límite de significación estadística. Se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk en la evaluación de la distribución de los datos, por medio de la cual se aceptó que estos presentan una distribución normal ( $p > 0,1$ ) y análisis de varianza (ANOVA) para el análisis de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 entre los tres grupos de gestantes. Los resultados se presentan como la media  $\pm$  el error estándar (EE). (15).

## Resultados



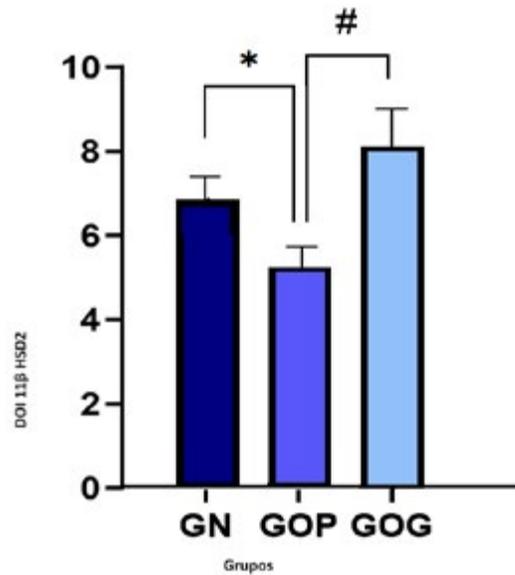
**Figura 2.** Inmunomarcación de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 en placenta a término

Nota. A) Control negativo por omisión de anticuerpo primario; B) Tejido placentario de gestante normopeso; C) Tejido placentario de gestante con obesidad pregestacional; D) Tejido placentario de gestante con obesidad gestacional (D). Aumento: 10X

**Fuente:** elaboración propia.

En las microfotografías obtenidas durante el estudio (figura 2), la expresión de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 se evidenció en el citoplasma del sincitiotrofoblasto que reviste las vellosidades placentarias, lo cual se denota en color café; la inmunomarcación fue mayor en las microfotografías B (tejido placentario de gestante normopeso) y D (tejido placentario de gestante con obesidad gestacional).

Según el análisis estadístico de la DOI (figura 3), al comparar los valores de unidades arbitrarias entre los tres grupos, en las gestantes con obesidad pregestacional se presentó el menor valor ( $5,20 \pm 0,45$  UA), lo cual indica una menor expresión de la enzima 11 $\beta$ -HSD2.



**Figura 3.** Análisis comparativo de la media de DOI de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 en la placenta a término

Nota: GN: Gestante normopeso; GOP: Gestante con obesidad pregestacional; GOG: Gestante con obesidad gestacional. La DOI se expresa en unidades arbitrarias (UA)

\*p<0,05 y #p<0,02.

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

La expresión proteica de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 analizada en las placentas de mujeres con diferentes grados de obesidad permite entender la relación de esta patología con un incremento en las condiciones desfavorables para el crecimiento y desarrollo del feto.

Los resultados de este estudio sugieren que iniciar el embarazo en estado de obesidad se asocia con una disminución en la expresión de la enzima a nivel placentario, específicamente en la zona del sincitiotrofoblasto donde se lleva a cabo el intercambio materno-fetal. Lo anterior representaría para los fetos una mayor exposición a niveles elevados de cortisol. Este incremento en el cortisol se convierte en un riesgo directo para el sistema nervioso embrio-fetal, dado que puede producir cambios en el sistema de neurotransmisores, la función de las células gliales y el desarrollo neuronal. También se presentan afectaciones en la curva de desarrollo y crecimiento fetal (16-19). Adicionalmente, dicho

exceso está asociado con mayor presión arterial en niños de 3 años, cambios en la composición corporal a los 5 años de edad y déficit de atención (11). Por otra parte, se evidenció que cuando la obesidad se presenta durante el periodo gestacional, existe un incremento, aunque no significativo, de la 11 $\beta$ -HSD2 en comparación con gestantes normopeso, que puede indicar una posible respuesta adaptativa protectora. De acuerdo con la literatura, el ambiente metabólico materno puede afectar en la placenta su crecimiento temprano, la expresión de diversos genes y las funciones de esta (20).

Lazo de la Vega y colaboradores analizaron la expresión de la enzima 11 $\beta$ -HSD2 placentaria en gestantes sanas cuyos recién nacidos se clasificaron como nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) o adecuados para edad gestacional (AGA). Estos autores mostraron una reducción en la expresión enzimática y mayor metilación del promotor de la 11 $\beta$ -HSD2 en las placentas de los recién nacidos PEG en comparación con las placentas de los recién

nacidos AGA; dichos hallazgos indican la presencia de posibles mecanismos epigenéticos regulatorios de la enzima 11 $\beta$ -HSD2, los cuales representan un riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas postnatales. Además, se muestra un impacto directo de la reducción de la enzima sobre el peso fetal como consecuencia del exceso de glucocorticoides en el útero (21).

Mina y colaboradores (22) evaluaron los niveles de RNAm de la 11 $\beta$ -HSD2 en muestras placentarias obtenidas del lado materno de gestantes clasificadas como delgadas y con obesidad severa, sin observar diferencias en la expresión de la enzima. Si bien estos resultados difieren de los presentados en el actual estudio, cabe resaltar que los orígenes de la decidua (cara materna placentaria) y la región coriónica (cara fetal placentaria) pueden ser claramente disímiles en la expresión de esta enzima. Es mucho más sensible el componente placentario fetal a las variaciones de los niveles de glucocorticoides intrauterinos.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, se reconoce la falta de datos relacionados con la expresión del gen que codifica para la enzima 11 $\beta$ -HSD2 placentaria, pero se destaca como fortaleza la distribución de los diferentes grupos de gestantes según el IMC y las recomendaciones de las guías de práctica clínica, así como la organización de los tejidos en microarrays que representa la placenta en su totalidad.

## Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos en este estudio, se puede concluir que la obesidad previa al estado de gestación tiene un efecto significativo en la expresión de la enzima 11 $\beta$ -HSD2, dado que esta fue menor en las placentas provenientes de mujeres con obesidad pregestacional ( $5,20 \pm 0,45$  UA) en comparación con las placentas de mujeres normopeso ( $6,80 \pm 0,57$  UA;  $p < 0,05$ ) y obesas gestacionales ( $8,10 \pm 0,57$  UA;  $p < 0,02$ ), lo anterior es contrario a lo planteado en la hipótesis nula. Esto, a su vez, puede generar niveles excesivos de cortisol en el feto durante el embarazo, lo cual se traduciría en alteraciones en su desarrollo que logran manifestarse inclusive en la adultez (22). Es importante tener en cuenta

que estos efectos pueden ser sutiles y difíciles de detectar en el corto plazo, por lo que se requieren estudios más amplios y longitudinales para comprender las consecuencias a largo plazo de la obesidad materna en la salud del feto y recién nacido.

## Contribuciones de los autores

Camila del Pilar Rodríguez: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original), revisión, edición del manuscrito final y correcciones del arbitraje; Yhoiss Smith-Muñoz: investigación, validación, metodología y escritura (borrador original); Jenniffer Alejandra Castellanos: adquisición de financiación, investigación, metodología, escritura (borrador original), revisión y edición del manuscrito final; María Carolina Pustovrh: administración de proyecto, conceptualización, metodología, investigación, metodología y escritura (borrador original), revisión y edición del manuscrito final.

## Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación fue financiada por la Convocatoria 777-2017 Proyectos de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud, Hormonas tiroideas en la gestante obesa y su uso como biomarcadores de salud materno fetal (CI1830), Colciencias; y por la Convocatoria 811 para estancias postdoctorales de Colciencias, el Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación Francisco José de Caldas y la Universidad del Valle, mediante contrato N.º 80740-389-2019.

## Conflictos de interés

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

## Implicaciones éticas

El presente estudio contó con el aval del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle, aval código interno E028-021.

## Agradecimientos

Queremos agradecer el apoyo económico otorgado por parte de la dirección de postgrados en Ciencias Biomédicas, y hacer posible la participación en el IX Curso Internacional de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo – ENDIMET. También al proyecto marco “Hormonas tiroideas en la gestante obesa y su uso como biomarcadores de salud materno fetal”, por proporcionar las muestras de tejido placentario para su respectivo análisis.

## Referencias

- [1] Maldonado JM. Salud mental perinatal. Washington, D. C.: OPS; 2011. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51594/9789275332498\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51594/9789275332498_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- [2] Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013 Aug 13;347:f4593. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4539>
- [3] Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN). Resumen ejecutivo. 2010. [https://www.javeriana.edu.co/documents/245769/3025871/Resumen\\_Ejecutivo\\_ENSIN\\_2010.pdf/160e9856-006d-4a60-9da3-d71606703609](https://www.javeriana.edu.co/documents/245769/3025871/Resumen_Ejecutivo_ENSIN_2010.pdf/160e9856-006d-4a60-9da3-d71606703609)
- [4] Hermann Triviño SP, Pinzón Buitrago FA, Salazar Monsalve L, Mayor Barrera A. Mortalidad fetal temprana en una institución de nivel III en Cali, Colombia. Estudio exploratorio. *Rev Colomb Salud Libr*. 2016;11(1). <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2016v11n1.1621>
- [5] Racusin D, Stevens B, Campbell G, Aagaard KM. Obesity and the risk and detection of fetal malformations. *Semin Perinatol*. 2012 Jun;36(3):213–21. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2012.05.001>
- [6] Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):133–43. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000591>
- [7] Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3):e290–6. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1808>
- [8] Musa MG, Torrens C, Clough GF. The microvasculature: a target for nutritional programming and later risk of cardio-metabolic disease. *Acta Physiol*. 2014;210(1):31–45 <https://doi.org/10.1111/apha.12131>
- [9] San Román Diego MA, Noriega Borge MJ. Weight gain in pregnancy. Physiological changes due to weight gain and nutritional needs. Universidad de Cantabria; 2013. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/3948/SanRomanDiegoMA.pdf?sequence=1>
- [10] Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1139–206. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>
- [11] Duthie L, Reynolds RM. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: Influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):106–15. <https://doi.org/10.1159/000354702>
- [12] Salvante KG, Milano K, Kliman HJ, Nepomnaschy PA. Placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD2) expression very early during human pregnancy. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(2):149–54. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000611>
- [13] Ministerio de salud y protección social, CINETS. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y

- tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio [Internet]. 2013. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/Guía.completa.Embarazo.Parto.2013.pdf>
- [14] Megías M, Molist P, Pombal M. Atlas de histología vegetal y animal. <https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/protocolos/s-colorante-hem-harris.php>
- [15] Lee DK, In J, Lee S. Standard deviation and standard error of the mean. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(3):220–223. <https://doi.org/10.4097/kjae.2015.68.3.220>
- [16] Marino A. Disfunción placentaria asociada a la restricción del crecimiento fetal inducido por glucocorticoides. Estudio de las alteraciones en la proliferación y muerte celular del tejido placentario. Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires; 2020. <https://repositorio.unnoba.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/23601/369/TFGANaclaraMarinoLicenciaturaenGenética.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- [17] Brachetti E, Ruperti E, Irigoyen S, Brito F. Efectos del estrés materno intenso y prolongado durante el embarazo y su repercusión sobre el neurodesarrollo del feto. *Rev Ecuat Neurol.* 2020;29(2):23–8. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol29200023>
- [18] Ochoa K. Niveles neurohormonales en la unidad feto placentaria, según tipo de parto en embarazos de bajo riesgo. [tesis de maestría] [Chile]: Universidad de Concepción; 2022. <http://repositorio.udec.cl/jspui/bitstream/11594/9956/1/Karen%20Ochoa%20Tesis.Image.Marked.pdf>
- [19] Francesca MF. El estrés gestacional y sus consecuencias. Universidad de Salamanca; 2017.
- [20] Miguel-Soca PE, Feria Díaz GE, González Benítez SN, Leyva Montero MA. Obesidad, inflamación y embarazo, una tríada peligrosa. *Rev Cuba Obstet y Ginecol.* 2020;46(4):1–26. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2020/cog204i.pdf>
- [21] Lazo de la Vega ML, Solís Martínez MO, Romero Gutiérrez G, Aguirre Arzola VE, Wrobel K, Wrobel K, et al. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 promoter methylation is associated with placental protein expression in small for gestational age newborns. *Steroids.* 2017 Aug;124:60–66. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.05.007>
- [22] Mina TH, Räikkönen K, Riley SC, Norman JE, Reynolds RM. Maternal distress associates with placental genes regulating fetal glucocorticoid exposure and IGF2: Role of obesity and sex. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2015;59:112–22. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.05.004>
- [23] Cáceres R, Martínez JC, Arancibia M, Sepúlveda E. Efectos neurobiológicos del estrés prenatal sobre el nuevo ser. *Rev chil neuro-psiquiatr.* 2017;55(2):103–13. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272017000200005>

ESTE PRODUCTO ES UN SUPLEMENTO DIETARIO, NO ES UN MEDICAMENTO Y NO SUPLE UNA ALIMENTACIÓN EQUILIBRADA; MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS, NO CONSUMIR EN ESTADO DE EMBARAZO Y LACTANCIA; SUPLEMENTO DIETARIO CROMEGA PLUS - DIABETRICS - RS INVIMA SD2014-0003179- ESTE PRODUCTO ES UN SUPLEMENTO DIETARIO, NO ES UN MEDICAMENTO Y NO SUPLE UNA ALIMENTACIÓN EQUILIBRADA; MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS, NO CONSUMIR EN ESTADO DE EMBARAZO Y LACTANCIA; SUPLEMENTO DIETARIO MULTIVITAMÍNICO CON VITAMINA D 2000 UI + MINERALES - DIABETRICS - RS INVIMA SD2019-0004366 1. PM: 261177



## Multivitamínicos y suplementos dietarios

#LaForma  
DE **CUID**  
**ARTE**

Nutricionales  
**Preventia**®

**DIABETRICS**®  
361° EN FUNCIÓN DE LA VIDA

Artículo original

## Variación del porcentaje de grasa corporal y la masa libre de grasa en mujeres con sobrepeso u obesidad por medio del uso de bioimpedancia eléctrica: estudio transversal

Jaime A. Payan-Cobo <sup>1</sup>, Alexa J. Tabares-Gallego <sup>1</sup>, Milton C. Gómez-Gómez <sup>1</sup>,  
Alin Abreu-Lomba  <sup>1</sup>, Mauricio Hernández-Carrillo <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Libre, Cali, Colombia

<sup>2</sup>Universidad del Valle, Cali, Colombia

**Cómo citar:** Payan-Cobo JA, Tabares-Gallego AJ, Gómez Gómez MC, Abreu-Lomba A, Hernández-Carrillo M. Variación del porcentaje de grasa corporal y la masa libre de grasa en mujeres con sobrepeso u obesidad por medio del uso de bioimpedancia eléctrica: estudio transversal. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e762. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.762>

Recibido: 07/Julio/2022

Aceptado: 01/Junio/2023

Publicado: 25/Septiembre/2023

### Resumen

**Contexto:** la Organización Mundial de la Salud define obesidad como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”, mientras que la definición del Consenso Español de Obesidad del 2016 es “cuando el porcentaje de masa grasa es mayor al 33% en mujeres”. Por su parte, la bioimpedancia eléctrica (BIA) cuantifica la masa grasa a partir de la masa libre de grasa, por lo que sirve como herramienta de estudio, clasificación y diagnóstico de la obesidad, sin las limitaciones que posee el índice de masa corporal (IMC).

**Objetivo:** describir la composición corporal en mujeres por medio de BIA, principalmente el porcentaje de grasa corporal (PGC) y el índice de masa libre de grasa (IMLG), y hacer una correlación entre la clasificación de sobrepeso y obesidad según el IMC, con el PGC calculado por BIA.

**Metodología:** estudio transversal y retrospectivo en una clínica de alta complejidad, el cual incluyó a mujeres entre los 18 y los 60 años, valoradas en la consulta de control de peso de Endocrinología evaluadas por BIA. Se realizó análisis descriptivo y de correlación entre IMC, PGC e IMLG a través de grupos de edad, donde con estadística no paramétrica se establecieron posibles diferencias entre los estratos de edad y se estableció una diferencia estadística con un  $p < 0,05$ .

**Resultados:** se evaluó a 323 mujeres con una edad media de 36,2 ( $\pm$  SD 9,57) años, peso con media de 73,35 kg ( $\pm$  SD 73,351), IMC media de 28,825 ( $\pm$  SD 4,69), PGC media 40,98% ( $\pm$  SD 6,12), donde la mayoría de las pacientes se encontraban en el grupo de los 29 a los 39 años (42,1%), 62 mujeres (19,2%) tenían un IMC normal, en el grupo de sobrepeso por IMC se encontraron 158 mujeres (48,9%), 103 mujeres (31,8%) se encontraban en

### Destacados

- La composición corporal varía según la edad, la raza, los factores nutricionales y la cultura, razón por la cual, el IMC no sería el parámetro más preciso para definir sobrepeso u obesidad.
- Con el uso de la BIA, podemos ver cómo poblaciones con IMC normales eran clasificadas como obesas por BIA, lo que demuestra que puede existir una subclasificación de obesidad.
- El uso de la BIA ayuda a caracterizar y diferenciar los compartimientos grasos y musculares, lo que mejora la clasificación de individuos con porcentaje de masa muscular mayor.
- Poblaciones de más de 40 años muestran una disminución de masa libre de grasa (MLG) y un mayor porcentaje de grasa corporal (PGC) por medio de la BIA, lo que hace de esta una herramienta útil en el seguimiento de ganancia de músculo en estos individuos.

 **Correspondencia:** Alin Abreu Lomba, carrera 39 #5A-129, consultorio endocrinología, Clínica Imbanaco, Cali (Valle del Cauca), Colombia. Correo-e: [alinlomba@gmail.com](mailto:alinlomba@gmail.com)

algún grado de obesidad, 62 tenían sobrepeso por PGC (19,19%) y 261 tenían obesidad por PGC (80,80%). Además, el IMC era mayor en el grupo de 29 a 39 años y el IMLG fue mayor en el grupo de 29 a 39 años con niveles de índice importante.

**Conclusiones:** aunque el uso del IMC para la clasificación de la obesidad es el parámetro que en la actualidad más se usa, tanto en el campo clínico como en el investigativo, podemos ver cómo este podría no ser la herramienta más acertada para dicha evaluación y se debería introducir el uso de PGC por métodos como la BIA para su clasificación.

**Palabras clave:** obesidad, composición corporal, impedancia, índice de masa corporal, distribución de grasa corporal, antropometría.

## Variation of the percentage of body fat and fat-free mass in overweight and/or obese women through the use of electrical bioimpedance: transversal study

### Abstract

**Background:** The World Health Organization defines obesity as "an abnormal or excessive accumulation of fat that can be detrimental to health", the Spanish Consensus on Obesity of 2016 defines it "when the percentage of fat mass is greater than 33% in women". Bioelectrical impedance (BIA) quantifies fat mass from fat-free mass, it serves as a tool for the study, classification and diagnosis of obesity without the limitations of the Body Mass Index (BMI).

**Purpose:** To describe the body composition in women by means of the BIA, mainly the percentage of body fat (PGC) and the index of free mass of fat (IMLG) and to make a correlation between the classification of overweight and obesity according to the Body Mass Index (BMI) with the percentage of body fat (BFA) calculated by the BIA.

**Methodology:** Cross-sectional, retrospective study in a highly complex clinic. It included women between the ages of 18 and 60, evaluated in the endocrinology weight control consultation evaluated by BIA. A descriptive and correlation analysis was performed between BMI and PGC and IMLG through age groups. With non-parametric statistics, possible differences between age strata were established. Statistical difference was established with a  $p < 0.05$ .

**Results:** 323 women with a mean age of 36.2 ( $\pm$  SD 9,578) years, mean weight of 73,351 kg ( $\pm$  SD 73,351), mean BMI 28,825 ( $\pm$  SD 4.69) were evaluated.

Mean PGC 40.98% ( $\pm$  SD 6.123), most of the patients were in the 29 to 39-year-old group (42.1%), 62 (19.2%) of the women had normal BMI, 158 (48.9%), 103 (31.8%) of the women were in some degree of obesity, by PGC 62 (19.19%) were overweight and 261 (80.80%) obese by PGC and like the BMI the number was higher in the group of 29-39 years, the IMLG was higher in the group of 29 to 39 years with important index levels.

**Conclusions:** Although the use of the BMI for the classification of obesity is the parameter that is currently most used both in the clinical and in the research field, we can see how this might not be the most accurate tool for said evaluation and should be gradually introduced. PGC use by methods such as BIA for classification.

**Keywords:** Obesity, body Composition, Impedance, Body Mass Index, Anthropometry, Body Fat Distribution.

### Highlights

- Body composition varies according to age, race, nutritional factors, culture, which is why the BMI would not be the most accurate parameter to define overweight or obesity.
- Using the BIA, we can see how populations with normal BMI were classified as obese by BIA, demonstrating that there may be a subclassification of obesity.
- The use of BIA helps to characterize and differentiate between fat and muscle compartments, improving the classification of individuals with a higher percentage of muscle mass.
- Populations over 40 years of age show a decrease in fat-free mass (FFM) and a higher percentage of body fat (PGC) through BIA, which makes it a useful tool in monitoring muscle gain. in these individuals.

## Introducción

La obesidad ha sido clasificada como una enfermedad crónica recurrente y multicausal que afecta el equilibrio neuroinmunometabólico y psicosocial (1), definida en el 2014 por el Colegio Americano de Endocrinología y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (ACE/AACE) como una enfermedad crónica caracterizada por procesos fisiopatológicos que resultan en un aumento de la masa de tejido adiposo, los cuales llevan a un aumento de la morbimortalidad (2). Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como la acumulación más allá de la normalidad o el exceso de grasa que puede perjudicar la salud (1), mientras que el Consenso Español de Obesidad del 2016 la define como un porcentaje de masa grasa mayor a 25% en hombres y 33% en mujeres (3, 4).

En el mundo, la obesidad está incrementándose, hay cerca de 2100 millones de personas con sobrepeso y obesidad en el mundo, donde alrededor de un 30% son obesas (4, 5) y se proyecta que, para el año 2030, cerca de la mitad de la población tendrá obesidad o sobrepeso (4). En Colombia, se estima una prevalencia de sobrepeso en el segmento de la población adulta del 7% y de obesidad del 18,7%, según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) del 2015, lo que lleva a concluir que la prevalencia de exceso de peso en Colombia se estima en un 56,4%, donde la OMS concluyó en 2009 que el sobrepeso y la obesidad constituyen el quinto factor de riesgo asociado a mortalidad en todo el mundo en un 5% y en Colombia ocupa el tercer lugar (1).

Cuando no podemos medir la masa grasa hacemos uso de la antropometría (3); es así como el índice de masa corporal (IMC), que es la división entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado, es la medida más representativa (4); el Instituto Nacional de Salud (INS) y la OMS adoptan el IMC como criterio para definir sobrepeso y obesidad, un IMC de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> y un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente (6, 7).

Estudios poblacionales demuestran una alta especificidad del IMC para diagnosticar obesidad y con una baja sensibilidad para identificar la

adiposidad (6), con dos limitaciones importantes: una es que no es buen indicador de la composición corporal, puesto que no discrimina entre la contribución de la masa magra y la masa grasa en el peso, donde la masa magra corresponde a masa libre de grasa o tejido magro, el cual está formado por todos tejidos que tienen alguna función metabólica y con contenido muy diverso, como tejido óseo, nervioso, agua extracelular, células no grasas y músculo; por su parte, la masa muscular es el tejido más importante de este y se considera que debe ser de al menos el 40% del peso total, además de ser una forma indirecta de evaluar el estado nutricional y proteico del cuerpo, donde la masa muscular va a variar según edad y sexo, con un aumento hasta los 20 años y para decrecer en la edad adulta, además, la masa muscular es mayor en hombres que en mujeres, en quienes al entrar en la edad adulta tienen mayor ganancia de tejido graso (8).

Por otro lado, el IMC no distingue la distribución de la grasa corporal, determinante conocido de riesgo metabólico (6, 7), además, también se ha encontrado que es mal indicador en personas de talla baja, edad avanzada, masa muscular aumentada y gestantes (1, 3, 4, 9). Por su parte, medidas antropométricas como el perímetro de la cintura son un buen estimador de la grasa intraabdominal, donde el punto de corte para América Latina es de 90 cm en mujeres, este es un mejor predictor de riesgo cardiometabólico que el IMC y es una medida poco influenciada por la talla y la edad, pero al igual que el IMC, las diferencias étnicas deberían ser tenidas en cuenta, además que no se considera útil medir cuando el IMC es mayor a 35 kg/m<sup>2</sup> (1, 3, 9). Existen índices que se han dejado de utilizar: índice cintura-cadera, cintura-talla, diámetro sagital y circunferencia del cuello (1).

Al conocer todas las implicaciones médicas de la obesidad y las limitaciones del IMC para distinguir el peso asociado con el músculo, la grasa y la distribución de grasa corporal (6), identificamos otras técnicas indirectas como la bioimpedancia eléctrica (BIA), que cuantifican la grasa a partir de la masa libre de grasa (1) y que sirve como herramienta de estudio, clasificación y diagnóstico de obesidad (10). La BIA se basa en la capacidad para conducir la corriente eléctrica,

debido a la estrecha relación que hay entre las propiedades eléctricas del cuerpo, la composición corporal de los diferentes tejidos y del contenido total de agua (10). Adicionalmente, existen varios métodos de estimación de la composición corporal según la cantidad de compartimentos, siendo dos de los más importantes para el presente estudio la masa grasa y la masa libre de grasa (MLG), al saber de antemano que por medio de la BIA se pueden obtener los valores de otros compartimentos como lo son el agua corporal total, los minerales y las proteínas, entre otros (11). La MLG se compone de minerales óseos y masa celular corporal que contiene proteínas y agua corporal total, e incluye la masa muscular esquelética (11).

Dada la importancia de un diagnóstico más claro de sobrepeso y obesidad en nuestra población, nuestro objetivo es describir la composición corporal en mujeres por medio de la BIA, en especial el porcentaje de masa grasa y la masa libre de grasa (MLG), además de hacer una correlación entre la clasificación de sobrepeso y obesidad según el IMC con el PGC calculado por la BIA.

## Materiales y métodos

Este es un estudio transversal y retrospectivo realizado en una clínica de alta complejidad de la ciudad de Cali, Colombia. La población de estudio incluyó un universo de mujeres entre 18 y 60 años que asistieron a consulta de Endocrinología para control de peso, entre el 01 de junio del 2018 y el 30 noviembre del 2020, donde 323 fueron evaluadas por BIA con el equipo InBody270. De este estudio fueron excluidas mujeres embarazadas y las que tuvieron limitación física para la bipedestación.

Con la toma de las medidas, seguida del protocolo recomendado por el proveedor, se realizó el análisis de BIA con prendas livianas (bata quirúrgica) a cualquier hora del día, donde la mujer no debía portar ningún tipo de joya o accesorio, tenía que mantener una postura correcta, sus brazos no debían tocar los lados de su cuerpo, tenían que permanecer rectos, los muslos no se tocaban entre sí, los talones estaban ubicados en los electrodos de suelas posteriores y el electrodo de mano era tomado de manera que los

cuatro dedos rodeaban la superficie del electrodo de mano del lado inferior y colocaba el pulgar sobre el electrodo oval. Cuando se completaba la prueba, los resultados se mostraban en la pantalla y se hacía una impresión en físico.

El equipo InBody270 posee un *software* que almacena y descarga datos a un archivo de Excel, por lo que al final del periodo de recolección de datos se descargó el archivo de datos del equipo y se discriminó cada variable analizada en el InBody270; luego se realizó una doble entrada de datos, con el fin de corroborar discrepancias dentro de la información y cotejarla directamente con la almacenada en el equipo. Las variables fueron: edad por decenios; grupo étnico según el censo nacional de población y vivienda del DANE en 2018 entre: gitano (Rrom), raizal, palenquero, afrocolombiano (negro, mulato o afrodescendiente) y ninguno de los anteriores (no se identificó con ninguna etnia) (12); IMC de acuerdo a la OMS e INS, donde se habla de sobrepeso con valores de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad con valores mayores a 30 kg/m<sup>2</sup> (6, 7); porcentaje de grasa corporal según la clasificación de la Universidad de Navarra e IMLG, con la clasificación de Grube, Pope, Borowiecki y Cohane.

El tamaño de la muestra fue por conveniencia, incluyendo el total de pacientes asistentes en el periodo de estudio y se realizó análisis univariado a través del procesamiento estadístico descriptivo de cada variable. Para las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión, se evaluó la distribución normal utilizando la prueba de Shapiro-Wilk, donde el contraste de hipótesis de significancia estadística fue 0,05; se realizaron correlaciones de Spearman o Pearson, dependiendo de la premisa de normalidad y la distribución de la variable entre IMC, PGC, IMC e IMLG, las correlaciones se realizaron dependiendo de las variables edad y etnia, con el fin de evaluar el comportamiento de la correlación con estas dos variables.

El protocolo de investigación fue sometido al comité de ética médica del Centro Médico Imbanaco de Cali S. A., como se registra en el acta CEI – 45 del 25 de febrero del 2022, el cual consideró que este no involucró la participación directa de seres humanos y cumplió con los

principios éticos para su desarrollo, en razón a lo anterior, el comité aprobó el estudio en mención.

## Resultados

Se evaluó a 323 pacientes en la consulta de control de peso con una edad media de 36,2

( $\pm$  SD 9,57) años, peso con media de 73,351 kg ( $\pm$  SD 73,35), talla media de 159,39 (RQ -0,7), porcentaje de grasa corporal media de 40,98% ( $\pm$  SD 6,12), masa libre de grasa media de 42,60 kg (RQ 7,3) e índice de masa libre de grasa en 17,93 (RQ 1,90). La caracterización de la población se puede ver en la tabla 1.

**Tabla 1.** Características de la población

Variable	n = (323)	Mínimo	Máximo	Media	$\pm$ SD
Edad (años)	323	18	60	36,02	9,578
Talla (metros)	323	142	174	159,39*	0,7*
Peso (kg)	323	47,9	127,6	73,351	13,1522
PGC	323	30,1	53,2	40,98	6,123
IMC	323	20,4	45,0	28,825	4,6954
IMG	323	14,42	24,92	17,9359*	1,90*
MLG	323	28,2	65,4	42,60*	7,3*

\*Nota: rango intercuartílico.

**Fuente:** elaboración propia.

La distribución de edades por décadas evidencia una menor representación de pacientes mayores de 60 años (0,92%), la mayoría de las pacientes se encontraban entre el grupo de 29 a 39 años (42,1%), seguido del grupo de 18 a 28 años (24,4%), posteriormente el grupo de 40 a 49 años (23,2%) y un menor grupo se encontraba entre 50 y 59 años (9,28%) (tabla 2).

En el análisis por los grupos de edad e IMC, según la clasificación de la OMS, vemos cómo 62 mujeres (19,2%) tenían un IMC normal, 158 (48,9%) estaban en sobrepeso (principalmente el grupo de 29 a 39 años) y 103 (31,8%) se encontraban en algún grado de obesidad, también mayor en el grupo de 29 a 39 años, con diferencias estadísticas ( $p = 0,001$ ) entre grupos de edad (tabla 2).

Para el análisis del porcentaje de grasa corporal se usó la calificación de la Universidad de Navarra, la cual se encuentra dentro de las recomendaciones

del 2019 de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo para el manejo de la obesidad (1). Este análisis se diferencia en tres categorías: normalidad menor de 30% del porcentaje de grasa, sobrepeso del 30,1 al 35% de grasa corporal y obesidad mayor al 35,1% de grasa corporal. Entonces, según esta clasificación, vemos cómo 62 mujeres (19,19%) evaluadas estaban en sobrepeso y 261 (80,80%) eran obesas por porcentaje de grasa corporal y, al igual que el IMC, era mayor el número en el grupo de 29 a 39 años, además, no se encontraron pacientes con porcentajes de grasa normal (tabla 2).

En cuanto al índice de masa libre de grasa, 153 mujeres (47,3%) tuvieron un índice bajo, 4 (1,2%) un índice normal, 59 (18,2%) un índice destacable y 90 (27,8%) un índice de masa magra importante. Para el análisis de esta variable se hizo uso de la clasificación de Grube, Pope,

Borowiecki y Cohane, la cual define cinco grupos para el índice de masa libre de grasa, bajo-menor: 13, normal: 13,1–15, destacable:

15,1–17, importante desarrollo muscular: 17,1–22 y mayor de 22,1 era el límite de desarrollo muscular (tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución por grupos de edad

Variable	Categoría	Edad										Valor P
		18-28		29-39		40-49		50-59		Mayor de 60		
		n = 79	24,4%	n = 136	42,1%	n = 75	23,2%	n = 30	9,28%	n = 3	0,92%	
IMC	Normal	25	31,6%	23	16,9%	10	13,3%	4	13,3%	0	0,0%	0,001
	Sobrepeso	28	35,4%	72	52,9%	45	60,0%	12	40,0%	1	33,3%	
	Obesidad tipo I	14	17,7%	32	23,5%	16	21,3%	8	26,7%	0	0,0%	
	Obesidad tipo II	9	11,4%	7	5,1%	2	2,7%	4	13,3%	2	66,7%	
	Obesidad tipo III	3	3,8%	2	1,5%	2	2,7%	2	6,7%	0	0,0%	
IMLG	Normal	3	0,92%	1	0,30%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,281
	Destacable	26	8,04%	27	8,35%	15	4,64%	7	2,16%	1	0,30%	
	Importante	49	15,1%	106	32,8%	59	18,2%	23	7,12%	2	0,61%	
	Límite	1	0,30%	2	0,61%	1	0,30%	0	0,0%	0	0,0%	
PGC	Normal	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,136
	Sobrepeso	14	17,7%	30	22,1%	17	22,7%	1	3,3%	0	0,0%	
	Obesidad	65	82,3%	106	77,9%	58	77,3%	29	96,7%	3	100,0%	

Nota: p = 0,005.

Fuente: elaboración propia.

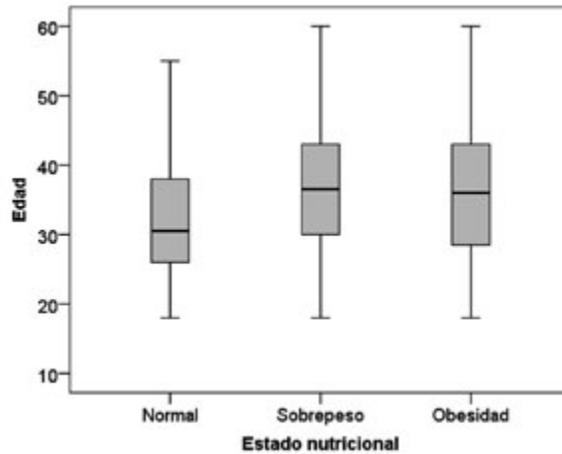
**Tabla 3.** Correlación de las variables edad, IMC, PGC e IMLG

Correlaciones		Edad	IMC	PGC	IMLG
Edad	Pearson	1			
	Valor p				
IMC	Pearson	0,079	1		
	Valor p	0,159			
PGC	Pearson	-0,017	0,817	1	
	Valor p	0,762	< 0,001		
IMLG	Pearson	0,189	0,760	0,278	1
	Valor p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Fuente: elaboración propia.

Se realizó la correlación de Pearson para las variables edad, IMC, PGC e IMLG, donde se rechazó la hipótesis nula y se encontró correlación entre las variables edad con IMLG, IMC con IMLG e IMC con PGC  $p < 0,001$  (tabla 3).

Para el IMC por grupos de edad se realizó la prueba de Anova y la Kruskal-Wallis, donde se encontraron diferencias estadísticas de  $p < 0,005$  entre los diferentes grupos de edad (figura 1).



**Figura 1.** Distribución de IMC por grupos de edad

Nota: valor de  $p = 0,005$ , según la prueba estadística de Kruskal-Wallis.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 4.** Comparación de IMC con edad, PGC e IMLG

Variable	Categoría	IMC						Valor p*
		Normal		Sobrepeso		Obesidad		
		n = 62	%	n = 158	%	n = 103	%	
Edad	18-28	25	40,3%	28	17,7%	26	25,2%	0,014
	29-39	23	37,1%	72	45,6%	41	39,8%	
	40-49	10	16,1%	45	28,5%	20	19,4%	
	50-59	4	6,5%	12	7,6%	14	13,6%	
	Más de 60	0	0,0%	1	0,6%	2	1,9%	
PGC %	Normal	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,000*
	Sobrepeso	39	62,9%	22	13,9%	1	1,0%	
	Obesidad	23	37,1%	136	86,1%	102	99,0%	
IMLG	Normal	4	6,5%	0	0,0%	0	0,0%	0,000*
	Destacable	36	58,1%	36	22,8%	4	3,9%	
	Importante	22	35,5%	122	77,2%	95	92,2%	
	Límite	0	0,0%	0	0,0%	4	3,9%	

Notas aclaratorias: \* = chi-cuadrado de Pearson.

Fuente: elaboración propia.

Se compararon las variables con el IMC y se encontraron diferencias estadísticas en todas las comparaciones, al cruzar las variables del IMC normal con el PGC, encontramos cómo 62 mujeres (19,19%) tenían un IMC normal, pero ninguna tenía un PGC normal y, de este mismo grupo, 39 (62,9%) tenían sobrepeso por PGC y 23 (37,1 %) obesidad por PGC con diferencias estadísticas, en el grupo de sobrepeso por IMC se encontraron 158 mujeres (48,9%), de estas 22 (13,9%) tenían sobrepeso por PGC y 136 (86,1%) estaban clasificadas como obesas por PGC con diferencias estadísticas; en el grupo de obesidad por IMC, 103 (31,8%) eran obesas y 102 (31,5%) eran obesas por PGC, encontrando similitudes en esta última.

Cuando se realizó el análisis por grupo étnico, se evidenció en el grupo de afrocolombianas que el 88,8% eran obesas y el 11,1% tenía sobrepeso por BIA; mientras que por IMC, el 61,1% tenía sobrepeso, el 22,2% tenía obesidad y el 16,6% contaba con un IMC normal. No se realizaron otros análisis de esta variable dado que la información no estaba completa.

## Discusión

El IMC tiene una alta correlación con el porcentaje de grasa corporal, siendo una correlación moderada en edades entre 10 y 19 años y fuerte en los demás grupos de edad. Además, el 89,2% de las pacientes con obesidad por porcentaje de grasa corporal, en un alto porcentaje, se encontraba como sobrepeso por IMC, sin embargo, un 11% de la población puede ser mal clasificada y sujeta a intervenciones clínicas, situación que puede establecer la BIA como una alternativa complementaria, con el fin de elevar la especificidad del diagnóstico realizado solo por el indicador antropométrico del IMC.

Dadas las limitaciones de la antropometría, tenemos la necesidad de medir de forma fiable y rápida la distribución de la grasa corporal, donde las sociedades científicas promueven la incorporación del análisis de la composición corporal (1, 4): la BIA, un método indirecto de estimación de la composición corporal, simple, no invasivo, rápido y de bajo costo, el cual permite

monitorear los fluidos corporales, la estimación del agua corporal total y, por cálculos basados en las constantes de hidratación de los tejidos, se derivan la masa libre de grasa y la masa grasa (10, 13).

Existen pocos estudios de composición corporal en mujeres, donde la mayoría suelen ser en población general, niños, pacientes con cáncer y algunas enfermedades crónicas. En Colombia, el estudio de Aristizábal *et al.* (14) buscó comparar la composición corporal por BIA e hidrodensitometría en un grupo de mujeres de 38 a 60 años y encontraron que las ecuaciones utilizadas estimaron, de forma adecuada, el porcentaje de grasa corporal grupal, pero las medidas de acuerdo fueron débiles cuando se compararon con la hidrodensitometría en la estimación individual.

Hay otras técnicas de composición corporal que son estándar de oro, como lo son la dilución de isótopos, la absorciometría de doble fotón dual (DEXA) (15), el pesaje bajo el agua y la pletismografía por desplazamiento de aire, para medir la composición y el agua corporal total; mientras que la grasa abdominal y visceral se puede medir por tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) (16).

DEXA es el método de referencia actual que proporciona estimaciones regionales de todo el cuerpo en tres componentes: masa libre de grasa, masa grasa y contenido mineral óseo. Esto es debido a las ventajas en términos de precisión, simplicidad, disponibilidad, costo relativamente bajo y baja exposición a la radiación, en comparación con los otros procedimientos, excepto con la BIA, la cual es cada vez más utilizada. DEXA y BIA se caracterizan por ser protocolos de medida complejos y que requieren de una mayor experiencia y donde sus costos son elevados, lo que limita su aplicación en entornos clínicos y hace que su aplicación en entornos clínicos sea limitada (14). Achamrah *et al.* (17) compararon la evaluación de la composición corporal por DEXA y BIA según el IMC en una cohorte y encontraron un pequeño sesgo, particularmente en pacientes con IMC entre 16 y 18, por lo que se sugiere que los métodos BIA y DEXA son intercambiables a nivel de la población, sin embargo, falta concordancia

entre los métodos BIA y DEXA a nivel individual, independientemente del IMC.

Adicionalmente, la obesidad y la función muscular reducida se consideran factores de riesgo de morbilidad y mortalidad, ya que la obesidad no solo es la expresión de un aumento moderado a severo de tejido adiposo, sino también por alteraciones en las características metabólicas, estructurales y funcionales del músculo esquelético, donde el exceso de grasa corporal está directamente relacionado con la infiltración de grasa intermuscular e intramuscular, lo que aumenta con la edad y la adiposidad, la disminución de la fuerza y la movilidad y las anomalías metabólicas relacionadas con los músculos (18).

La European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP) utiliza la fuerza muscular baja como parámetro principal de la sarcopenia y es actualmente la medida más confiable de la función muscular. La masa muscular y la fuerza varían con la edad, hasta más o menos los 40 años, donde se alcanzan los niveles máximos y que son más altos en hombres que en mujeres, y que luego disminuyen con el envejecimiento (19). En el presente estudio se encontró un alto porcentaje de pacientes con masa muscular baja, con una distribución similar entre los grupos de 10 a 40 años y una disminución preponderante en el grupo de 50 a 60 años. Desde el punto de vista clínico esto es relevante, dado el compromiso funcional que adicionalmente puede presentar el paciente con obesidad y la terapéutica no solo debe ir encaminada a disminuir grasa, también se deben realizar intervenciones para la adecuada ganancia de masa muscular.

La composición corporal varía entre las diferentes razas y grupos étnicos debido al entorno, los factores nutricionales, la cultura y las medidas antropométricas que incluyen la conformación corporal (11, 16).

Respecto a la distribución del % de masa muscular, esta no es diferente desde lo estadístico ( $p = 0,0503$ ), con tendencia en todas las edades a estar por debajo de límite en casi el 50%, con mayor notoriedad entre los 50 y los 60 años. La validez de BIA en pacientes obesos y con obesidad mórbida todavía se debate (16).

## Limitaciones

Una de las limitaciones fue que no pudimos correlacionar la variable etnia con las demás variables, ya que se encontraban pacientes sin datos, lo cual pudiera evidenciar diferencias importantes entre grupos étnicos, aunque debemos tener presente que equipos como el que se usó no cuenta con ecuaciones diferenciadas para los diferentes grupos étnicos.

Otra limitación fue que debido a que extrajimos los datos de la base de datos del equipo, desconocemos los nivel de hidratación del paciente al momento del examen, lo cual pudiera afectar su interpretación y, además, la designación de rangos de corte apropiados para masa grasa y masa libre de grasa en pacientes con  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ , donde algunos resultados pueden, además, ser alterados por patología de base como diabetes, hipotiroidismo y condiciones retenedoras de líquido, entre otras, pero para el análisis de este caso no contamos con la información de dichas comorbilidades.

El término conocido como ángulo de fase (AF), el cual se usa como indicador pronóstico del estado nutricional, integridad de la membrana y masa celular, contando con estudios en poblaciones con cirrosis hepática, VIH, enfermedades renales, oncológicas, cardiovasculares y esclerosis múltiple, entre otras, con valores de referencia según algunos autores que van entre  $5^\circ$  y  $7^\circ$  grados como rango normal, población atleta hasta  $9,5^\circ$  y valores por debajo de  $5^\circ$  como anormal (20-22). Se calcula con el arco tangente  $(X_c/R)$   $\times 180^\circ/\pi$ , donde (R) es la resistencia de los tejidos y ( $X_c$ ) la reactancia (21, 22). Para el caso de este artículo, no se realizaron análisis del AF, dado que lo que se busca es realizar una caracterización de la población y una comparación de las variables IMC y PGC por BIA.

El equipo que se usó para la evaluación de BIA no está certificado, pero al momento del estudio era con el que se contaba para realizar dicho análisis.

## Conclusiones

La BIA ha ganado terreno en la exploración de los pacientes con obesidad al constituirse como un

método que no solo evalúa el componente de grasa, sino que involucra la composición corporal con ventajas frente a otros métodos como bajo costo, fácil portabilidad, estrecho margen de variabilidad interobservador y que es no invasivo, frente a otros métodos de evaluación antropométrica. En el presente estudio se encontró que el IMC tiene una alta correlación, posterior a los 20 años, con el porcentaje de grasa corporal y un porcentaje importante de pacientes clasificados inicialmente con sobrepeso (89 %), quienes presentaban obesidad según su porcentaje de grasa corporal. En el grupo de estudio no se encontró una disminución de masa muscular a pesar de la alta prevalencia de pacientes con obesidad por porcentaje de grasa corporal.

### Contribuciones de los autores

Jaime A. Payan Cobo: investigación, conceptualización, metodología, escritura de borrador, revisión, edición manuscrito final, correcciones, recolección de datos, curación de datos, análisis de datos; Alexa J. Tabares Gallego: investigación, conceptualización, metodología, escritura de borrador, revisión, edición manuscrito final, correcciones, recolección de datos, curación de datos, análisis de datos; Milton C. Gómez Gómez: Investigación, conceptualización, metodología, escritura de borrador, revisión, edición manuscrito final, correcciones, análisis formal de datos; Alin Abreu Lomba: Investigación, conceptualización, metodología, recursos, revisión, recolección de datos; Mauricio Hernández Carrillo: Investigación, metodología, análisis formal de datos.

### Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no se contó con ninguno tipo de financiación para la realización de la investigación.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

### Implicaciones éticas

La investigación fue sometida al comité de ética médica del Centro Médico Imbanaco de Cali S.A., como se registra en el Acta No. CEI-45 del 25 febrero 2022. El comité consideró que la investigación no involucraba la participación directa de seres humanos, además de cumplir con los principios éticos para su desarrollo. Por tal motivo, el estudio fue aprobado para su realización.

### Referencias

- [1] Asociación Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo. Recomendaciones de la asociación Colombiana de endocrinología, diabetes y metabolismo para el manejo de Obesidad. Bogotá: Grupo Distribuna; 2019.
- [2] Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement. *Endocr Pract.* 2017;23(3):372-8. <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>
- [3] Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, *et al.* Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64:15-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.002>
- [4] Comas LM. Obesidad: visión actual de una enfermedad crónica. *Med Balear.* 2018;33(1):48-58. [http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/medicinaBalear/index/assoc/Medicina/\\_Balear\\_/2018\\_vol/33\\_n1p04.dir/Medicina\\_Balear\\_2018\\_vol33\\_n1p048.pdf](http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/medicinaBalear/index/assoc/Medicina/_Balear_/2018_vol/33_n1p04.dir/Medicina_Balear_2018_vol33_n1p048.pdf)
- [5] Federación Latinoamericana de Sociedades de Obesidad. II Consenso Latinoamericano de Obesidad 2017. Santiago de Chile: Flaso; 2017. <http://www.administracion.usmp.edu.pe/institutoconsumo/>

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

- [wp-content/uploads/LIBRO-II-CONSENSO-LATINOAMERICANO-DE-OBESIDAD-2017.pdf](#)
- [6] Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, *et al.* The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2018;39(2):79–132. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>
- [7] Moreno MG. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Med Clínica Las Condes.* 2012;23(2):124–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70288-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2)
- [8] Carbajal Azcona Á. Manual de Nutrición y Dietética. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2013. <https://docta.ucm.es/entities/publication/59da19f8-69fb-49e3-b337-3ea3dd8f9487>
- [9] Rubio Herrera MA, Ballesteros Pomar MD, Sánchez Pernaute A, Torres García AJ. Manual de Obesidad Mórbida. Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2015.
- [10] Alvero-Cruz JR, Correas Gómez L, Ronconi M, Fernández Vázquez R, Porta i Manzañido J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deport.* 2011;4(4):167–74. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323327668006>
- [11] Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Suiza).* 2014;14(6):10895–928. <https://doi.org/10.3390/s140610895>
- [12] Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2021. Grupos étnicos. [citado 2021]. [www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/promocion-social/Paginas/grupos-etnicos.aspx](http://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/promocion-social/Paginas/grupos-etnicos.aspx)
- [13] Marra M, Sammarco R, de Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, *et al.* Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy x-ray absorptiometry (DXA): A critical overview. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3548284>
- [14] Aristizábal JC, Olaya-Ramírez SM, Giraldo A. Comparación de la composición corporal obtenida por bioimpedancia e hidrodensitometría en mujeres de 38 a 60 años de Medellín-Colombia. *Perspect Nutr Humana.* 2015;17(1):141–50. <https://doi.org/10.17533/udea.penh.v17n2a04>
- [15] Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, *et al.* Appendicular skeletal muscle mass: Measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(2):214–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.2.214>
- [16] Brunani A, Perna S, Soranna D, Rondanelli M, Zambon A, Bertoli S, *et al.* Body composition assessment using bioelectrical impedance analysis (BIA) in a wide cohort of patients affected with mild to severe obesity. *Clin Nutr.* 2021;40(6):3973–81. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.033>
- [17] Achamrah N, Colange G, Delay J, Rimbert A, Folope V, Petit A, *et al.* Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures. *PLoS One.* 2018;13(7):1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200465>
- [18] di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. *Clin Nutr.* 2021;40(9):5238–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.07.035>
- [19] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, *et al.* Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [20] Ramírez-Herrera CJ, Pico-Tarazona JC, Sánchez IA, Garavito-Peña FR, Mendoza-Romero D, Castro-Jiménez LE. Ángulo de

- fase como indicador de riesgo cardiovascular en estudiantes universitarios. *Rev Colomb Cardiol.* 2021;28(6):656-64. <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M21000109>
- [21] Llames L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica: estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):286-95. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6306>
- [22] Cubides Amézquita JR, Caiaffa Bermúdez N, Vera Angarita SA. Determinación del ángulo de fase por bioimpedancia en deportistas de la Esmic. En: Melo Buitrago PJ, Castro Jiménez LE, editores. *Efectos del entrenamiento y control fisiológico en el deporte y la salud*; 2020. p. 201-16. <https://doi.org/10.21830/9789585284814.12>



# 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 PVC<sup>1</sup> un material reciclable<sup>2</sup>**

**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

# Lipoproteína (a) y oligonucleótidos antisentido

Jeiver Aldubar Contreras-Romero <sup>1</sup>, Kevin Guillermo Castro-Gomez <sup>1</sup>,  
Maria Paula Morales-Ortigoza <sup>1</sup> y Harold Felipe Saavedra-López <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Contreras-Romero JA, Castro-Gomez KG, Morales-Ortigoza MP, Saavedra-Lopez HF. Lipoproteína (a) y oligonucleótidos antisentido. Rev Colomb Endocrinol Diabet Meta. 2023;10(3):e808. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.808>

Recibido: 06/Abril/2023

Aceptado: 30/Junio/2023

Publicado: 22/Septiembre/2023

## Resumen

**Contexto:** La Lipoproteína(a) (Lp(a)) fue descrita por primera vez por el genetista Kare Berg en 1963, aislada como un nuevo antígeno (en suero humano), asociada al colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Posteriormente se reportó que sus niveles son determinados genéticamente y genera mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis. En los últimos 20 años se ha incrementado la evidencia acerca de la estructura, genética y papel metabólico de la Lp(a), además de las posibles terapias para disminuir su aterogenicidad.

**Objetivo:** aportar información sobre el papel de la Lp(a) en la enfermedad aterosclerótica y evaluar la nueva evidencia acerca de las terapias actuales, principalmente el papel de los oligonucleótidos antisentido.

**Metodología:** revisión de la literatura en la base de datos PubMed, Google académico y literatura gris utilizando los términos MeSH: "lipoprotein(a)", "atherosclerosis", "physiopathology", "therapeutics", "drug therapy", "oligonucleotides, antisense" y por revisión del listado de referencias bibliográficas (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.

**Resultados:** existe gran variedad de evidencia bibliográfica acerca de la Lp(a), su importancia en el desarrollo de enfermedad arteriosclerótica, y las múltiples opciones farmacológicas tanto aprobadas como en desarrollo usando esta molécula como diana terapéutica.

**Conclusiones:** el entendimiento de la Lp(a) trae nuevas respuestas acerca de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica; actualmente se encuentra en desarrollo farmacológico los oligonucleótidos antisentido, propuestos como una terapia prometedora para la modificación de sus niveles, sin embargo, es necesario esperar los desenlaces de la fase III de los ensayos para confirmar resultados preliminares.

**Palabras clave:** lipoproteína(a), genética, aterosclerosis, fisiopatología, tratamiento, oligonucleótidos antisentido.

## Destacados

- Existe una gran asociación entre niveles de lipoproteína (a) y mayor riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica.
- Los niveles de lipoproteína (a) están determinados genéticamente y son inmodificables según estilos de vida.
- Existen varias opciones prometedoras de fármacos que pueden disminuir los niveles de la lipoproteína (a).

 **Correspondencia:** Jeiver Aldubar Contreras, calle 44 # 59-75, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: [jecontreras@unal.edu.co](mailto:jecontreras@unal.edu.co)

## Lipoprotein (a) and antisense oligonucleotides

### Abstract

**Background:** Lipoprotein(a) (Lp(a)) was first described by geneticist Kare Berg in 1963, isolated as a new antigen (in human serum), associated with low-density lipoprotein cholesterol. Subsequently, it was reported that its levels are determined genetically and prompted a greater risk of developing atherosclerosis. For the last 20 years, evidence about the structure, genetics, and metabolic roles of Lp(a) has increased, as well as possible therapies to reduce its atherogenicity.

**Objective:** Provide information about the role of Lp(a) in atherosclerotic disease and evaluate new evidence about current therapies, mainly the role of antisense oligonucleotides.

**Methodology:** Literature review in the PubMed database, Google Scholar, and gray literature using the MeSH terms: "lipoprotein(a)," "atherosclerosis," "physiopathology," "therapeutics," "drug therapy," "oligonucleotides," "antisense," and by review of bibliographical references list (in "snowball") of the selected studies.

**Results:** There is a wide variety of bibliographic evidence about Lp(a), its importance in the development of arteriosclerotic disease, and multiple pharmacological options; both approved and under development, using this molecule as a therapeutic target.

**Conclusions:** Comprehending Lp(a) mechanisms provides new explanations about the atherosclerotic cardiovascular disease; antisense oligonucleotides are currently in pharmacological development, expected to be a promising therapy to modify its concentration. However, it is necessary to await the outcomes of phase III in trials to confirm preliminary results.

**Keywords:** Lipoprotein(A), Genetics, Atherosclerosis, Physiopathology, Therapeutics, Oligonucleotides antisense.

### Highlights

- There is a strong association between lipoprotein (a) levels and an increased risk of developing atherosclerotic disease.
- Lipoprotein (a) levels are genetically determined and cannot be modified by lifestyle.
- There are several promising drug options that can lower lipoprotein (a) levels.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocasionan la muerte de 17,9 millones de personas al año aproximadamente (1), siendo la aterosclerosis la patología subyacente más frecuente, teniendo un papel muy importante en la generación de síndromes coronarios agudos (SCA), enfermedad cerebrovascular (eventos cerebrovasculares isquémicos y accidentes isquémicos cerebrales transitorios), formación de aneurismas y arteriopatía periférica (claudicación intermitente, ulceración y gangrena) (2,3).

Si bien es cierto que la prevalencia, ampliamente estudiada, de factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, el tabaquismo, y el síndrome metabólico (adiposidad visceral, resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia y diabetes mellitus) influyen directamente en el riesgo aterogénico y cardiovascular (4), cada día se encuentran nuevos

factores como la contaminación atmosférica y el ruido para la instauración del ateroma (5). En los últimos 20 años se ha incrementado la evidencia acerca del papel de la Lp(a) en el desarrollo de eventos arterioescleróticos, a pesar de la normalización del colesterol LDL (6).

Estudios recientes han descrito la relación entre los niveles elevados de Lp(a) en pacientes con enfermedad aterosclerótica en vasos coronarios y una progresión más rápida de la placa coronaria de baja atenuación (núcleo necrótico) en un periodo de 12 meses de seguimiento, que ratifica que niveles elevados de la molécula determinan mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio (7). Es difícil establecer puntos de corte para determinar una Lp(a) aumentada y/o su comportamiento por la heterogeneidad de las características clínicas de las cohortes analizadas en los estudios, sin embargo, sí se ha evidenciado que las terapias clásicas para disminución de apoB100 y colesterol

LDL no han sido efectivas en la reducción del riesgo ateroesclerótico que se asocia a niveles de Lp(a) séricos elevados (8).

Esta revisión busca analizar la implicación de los determinantes genéticos de Lp(a) para el riesgo de aterosclerosis, así como su fisiopatología, y el posible impacto de las intervenciones relacionadas al control de los niveles de esta lipoproteína y la disminución del riesgo aterotrombótico y cardiovascular, con un enfoque en los oligonucleótidos antisentido.

## Generalidades de la lipoproteína (a) (Lp(a))

### Estructura

La Lp(a) es una lipoproteína de baja densidad que contiene triglicéridos y ésteres de colesterol rodeados por una membrana externa de fosfolípidos y colesterol libre. Su estructura es similar al colesterol LDL (cLDL), habiendo una única partícula de apoB100 por cada Lp(a); la diferencia con LDL es la presencia de una apolipoproteína (a) (apo(a)) que se une de manera covalente por un enlace disulfuro simple a la apoB (9,10). Se cree que la apo (a) evolucionó a partir del gen del plasminógeno, el cual se compone de cinco kringles (KI, KII, KIII, KIV y KV) y un dominio de proteasa, indispensables para conferir estabilidad estructural. La apo(a) sólo contiene una copia de KV, un dominio de proteasa inactivo y KIV en secuencias que se agrupan en 10 tipos (KIV 1 a KIV 10) las cuales están presentes en una copia (excepto el 2 presente en múltiples copias), según el número de repeticiones de los subtipos de KIV se presentaran varias isoformas (Más de 40) y tamaños diferentes de la Lp(a), con masa molecular muy variable (300–800 kDa) (8,9,11,12). Dentro de las hipótesis del rol de la Lp(a) están la provisión de colesterol para la proliferación celular durante la reparación y la reducción del riesgo de aumento del sangrado, especialmente durante el parto, mediante la inhibición de la fibrinólisis (9, 11,13).

### Genética

El 90–70% de niveles plasmáticos de Lp(a) están fuertemente determinados genéticamente

por la expresión codominante de 2 alelos lpa (8), esto significa que varios factores que se asocian con aumento de la concentración de otras lipoproteínas como: la edad, sexo, estado de ayuno, inflamación o los factores del estilo de vida (dieta o actividad física), sin embargo, no van a influenciar de manera significativa las concentraciones de Lp(a) (14). El gen lpa se expresa en gran proporción en el hígado, entonces cada alelo va a aportar ciertos niveles de Lp(a), pero el total será la suma de estos dos niveles. Generalmente los individuos tienen 2 isoformas Lp(a) circulantes detectables, cada una de las cuales surge de una apo(a) de diferente tamaño; la isoforma más pequeña suele estar presente en niveles más altos en el plasma (8). Hay distintas variaciones de la concentración plasmática (Niveles mayores o menores) que va a ser determinada por la expresión de los alelos lpa, las cuales incluyen mutaciones en el sitio de empalme, mutaciones sin sentido, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) u otros factores no genéticos que influyen en los niveles de Lp(a) (8,11,12).

### Cuantificación

En la actualidad no hay un método estandarizado que se utilice para medir los niveles de Lp(a) en suero o plasma pues es una molécula muy heterogénea debido a sus diferentes tamaños e isoformas según la población, de hecho, su distribución está muy sesgada y difiere considerablemente entre los diferentes grupos étnicos (15). En el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), se encontró que los participantes de raza negra presentaron un nivel medio de Lp(a) de 35,2 mg/dl, el cual fue superior al de los participantes de raza blanca, hispanos o chinos (mediana de 13,2 mg/dl) (16), sin embargo, a pesar de estas diferencias el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés) derivado de la Lp(a) es muy similar en las distintas etnias (17). Sumado a lo anterior, se han encontrado niveles más altos de Lp(a) en mujeres, y este aumenta considerablemente después de los 50 años, mientras que en hombres el aumento es constante (18–20).

Las pruebas más comúnmente utilizadas, se realizan a partir de inmunoensayos (8), se pueden dividir en ensayos “masa dependiente”

los cuales calculan todo el contenido molecular (proteínas, lípidos, carbohidratos, etc.) de Lp(a) y se expresan en la unidad de miligramos por decilitro (mg/dL), o "masa independiente". Estos se dirigen a kringles no repetitivos de Lp(a) para medir el número real de partículas y se informan en nanomoles por litro (nmol/L) (21). Debido a las propiedades estructurales de la lipoproteína(a), la estandarización de la cuantificación bioquímica para la práctica clínica sigue siendo un reto, es decir, ninguno de los ensayos comerciales disponibles para la cuantificación de la lipoproteína(a) es 100% insensible a las isoformas. De igual manera, hay muchos debates al respecto, ya que, al no haber un método estandarizado genera confusión

a la hora de interpretar los niveles de Lp (a). La recomendación actual es que el ensayo con el que se midan los niveles debe ser trazable al calibrador aceptado internacionalmente (Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional de Química Clínica) (8,9). La cuantificación de la Lp(a) es valiosa para hacer clasificación de pacientes con riesgo de ASCVD, según los algoritmos de riesgo establecidos. En la tabla 1 se puede observar la recomendación propuesta por consenso HEART UK para estimar el riesgo cardiovascular conferido por la lipoproteína (a) (22), y en la tabla 2 se agrupan las recomendaciones de las distintas sociedades sobre cuándo medir la Lp (a) y los valores de riesgo.

**Tabla 1.** Clasificación de riesgo cardiovascular según Lp(a)

Riesgo cardiovascular	Lp(a) nmol/L	Lp(a) mg/dL	Percentil de la población general
Menor	32–90	18–40	67–80
Moderado	90–200	40–90	80–95
Alto	200–400	90–180	95–99.8
Muy alto	>400	>180	>99.8

**Fuente:** tomada y adaptada de (22).

**Tabla 2.** ¿Cuándo medir Lp(a)?

Organización	Recomendación para la medición	Niveles plasmáticos para ser factor de riesgo
	<p>No se recomienda el cribado universal</p> <p>Considerar en adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con riesgo establecido o muy alto de ASCVD</li> <li>▪ Para estratificar el riesgo de ASCVD en adultos con: antecedentes personales de enfermedad prematura, antecedentes familiares de ASCVD prematura o Lp(a) elevada, EAC prematura o rápidamente progresiva, DM, HF y enfermedad renal crónica.</li> </ul>	

<p>2022</p> <p><b>Recomendaciones clínicas Sociedad Australiana de Aterosclerosis (23)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reducción de cLDL subóptima a pesar del buen cumplimiento del tratamiento.</li> <li>▪ Eventos de ASCVD recurrentes o rápidamente progresivos a pesar de las concentraciones plasmáticas de cLDL tratadas de forma óptima.</li> </ul> <p>Niños y adolescentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HF, ictus isquémico de causa desconocida, un accidente cerebrovascular de primer grado o una enfermedad degenerativa isquémica de causa desconocida, pariente de primer grado con Lp(a) elevada, antecedentes familiares de ASCVD prematura o como parte de una prueba en cascada de Lp(a) elevada en familia.</li> </ul>	<p>&gt;100 nmol/L o &gt; 40 mg/dL</p>
<p>2022</p> <p><b>Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (24)</b></p>	<p>Debe medirse al menos una vez en adultos para identificar a aquellos con alto riesgo cardiovascular. Detección en jóvenes con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o antecedentes familiares de ASCVD prematura o Lp(a) alta, sin otros factores de riesgo identificables.</p> <p>Prueba en cascada en entornos de HF, antecedentes familiares de Lp(a) (muy) alta y antecedentes personales o familiares de ASCVD.</p>	<p>&gt;50 mg/dL o &gt;125 nmol/L</p> <p>Si 30–50 mg/dL o 75–125 nmol/L, es relevante si presencia de otros factores de riesgo</p> <p>&lt;30 mg/dL o &lt;75 nmol/L descartan el riesgo</p>
<p>2021</p> <p><b>Directrices canadienses para el manejo de dislipidemia (25)</b></p>	<p>Medición al menos una vez en la vida de cada persona adulta</p>	<p>&gt;100 nmol/L o 50 mg/dL</p>
<p>2020</p> <p><b>Sociedad de Endocrinología Directrices para el control de lípidos (26)</b></p>	<p>Antecedentes familiares de ASCVD prematura o Lp(a) elevada</p> <p>Antecedentes personales de ASCVD</p>	<p>&gt; 125 nmol/L o 50 mg/dL</p>
<p>2019–2022</p> <p><b>Declaración científica de la Asociación Nacional de Lípidos Uso de Lp (a) en la clínica (15)</b></p>	<p>Adultos (&gt;20 años)</p> <p>Evaluación de riesgo en:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Individuos con antecedentes familiares de parientes de primer grado con enfermedad prematura (Hombres &lt;55 años; Mujeres &lt;65 años).</li> <li>2) Individuos con ASCVD prematura con ausencia de factores de riesgo.</li> <li>3) Individuos con hipercolesterolemia severa primaria (cLDL <math>\geq</math>190 mg/dL) o sospecha de Hipercolesterolemia Familiar.</li> <li>4) Individuos de muy alto riesgo de ASCVD para definir beneficio de la terapia con inhibidores de PCSK9.</li> </ol>	

<p><b>2019-2022</b></p> <p><b>Declaración científica de la Asociación Nacional de Lípidos</b></p> <p><b>Uso de Lp (a) en la clínica (15)</b></p>	<p>Estratificación del riesgo en prevención primaria si riesgo intermedio a 10 años</p> <p>Reducción de cLDL menor a la anticipada, a pesar de la buena adherencia a la terapia</p> <p>Antecedentes familiares de Lp(a) elevada</p> <p>EAC</p> <p>ASCVD recurrente o progresiva, a pesar de terapia óptima.</p> <p>Jóvenes (&lt;20 años)</p> <p>HF clínicamente sospechada o genéticamente confirmada</p> <p>Antecedentes familiares de parientes de primer grado con ASCVD prematura (&lt;55 años en hombres, &lt;65 años en mujeres)</p> <p>Una causa desconocida de accidente cerebrovascular isquémico</p> <p>Padre o hermano con Lp(a) elevada</p>	<p>≥ 100 nmol/L o 50 mg/dL</p>
<p><b>2019</b></p> <p><b>Guía manejo dislipidemias</b></p> <p><b>Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (27)</b></p>	<p>Medir al menos una vez en la vida de cada persona adulta</p>	<p>&gt;430 nmol/L o &gt;180 mg/dL</p>
<p><b>2019</b></p> <p><b>Consenso HEART de Reino Unido sobre la lipoproteína(a) (22)</b></p>	<p>Antecedentes personales o familiares de ASCVD prematura</p> <p>Parientes de primer grado con niveles séricos de Lp(a) &gt;200 nmol/L</p> <p>HF u otras dislipidemias genéticas</p> <p>EAF</p> <p>Riesgo de ASCVD a 10 años ligeramente aumentado (pero &lt;15%)</p>	<p>&gt;90 nmol/L</p>
<p><b>2018</b></p> <p><b>Directriz sobre el manejo de colesterol en sangre</b></p> <p><b>Colegio Estadounidense de Cardiología/ Asociación Estadounidense del Corazón (28)</b></p>	<p>ASCVD no explicada por los principales factores de riesgo</p> <p>Antecedentes familiares de enfermedad prematura</p>	<p>≥ 125 nmol/L o 50 mg/dL</p>

Abreviaturas; HF: Hipercolesterolemia familiar, ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica, DM: Diabetes Mellitus, EAC: estenosis aórtica calcificada

**Fuente:** elaboración propia.

## Enfermedad aterosclerótica

La aterosclerosis es una ECV crónica, que se genera por el depósito de lípidos, proliferación de matriz fibrosa y células musculares lisas en la capa íntima subendotelial o más interna de las arterias grandes y medianas, que conlleva a la formación de la placa aterosclerótica de manera progresiva, al acumular mayor cantidad de material fibroso y mineral de calcio (29-31).

La fase de iniciación de la aterogénesis se da con el depósito y retención de lipoproteínas que contienen ApoB en la íntima, donde sufren modificaciones oxidativas que forman especies reactivas de oxígeno, que genera un estado proinflamatorio e inmunogénico, estimulando tanto la inmunidad innata como adaptativa (32,33). Por quimiotaxis atrae a monocitos a la pared arterial, madurando a macrófagos y células dendríticas en la íntima, que se unen a través de receptores scavenger, convirtiéndose en células espumosas al digerir los LDL por micropinocitosis o fagocitosis, marcando como sello distintivo a la lesión temprana de la aterosclerosis (29,34). Actualmente, se debate si realmente ocurre un proceso oxidativo debido a que múltiples intervenciones con antioxidantes no han dado resultados para disminuir los eventos ateroscleróticos. Así mismo, se ha reportado que el LDL actúa como un neopéptido activando la respuesta adaptativa en modelos experimentales por transcitosis dependiente de caveolina-1, quinasa 1 similar a la activina (ALK1) y receptor scavenger de clase B tipo 1 (SR-B1) a través del endotelio (5).

Los factores de riesgo activan vías proinflamatorias, con la subsecuente liberación de citoquinas que activan células a nivel de la íntima; por otro lado, interfieren en la producción de vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico, generando alteración en la superficie de las células endoteliales, facilitando el sitio de iniciación del ateroma, y estimulan moléculas quimioatrayentes y de adhesión para linfocitos, como la proteína quimioatrayente de monocitos-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, y P-selectina, además, las semaforinas actúan como factores de retención, incidiendo en que el daño sea más prolongado (2,31,35). Los trastornos del sueño, la lesión

remota, infección, o cualquier situación que induzca estrés metabólico, actúa estimulando la hematopoyesis en la médula ósea, con lo que los leucocitos producidos, puedan instaurarse en la placa (5).

Con la presentación de un flujo turbulento, se alteran mecanismos antitrombóticos, como la acción de la trombomodulina, proteoglicanos de heparán sulfato, óxido nítrico y prostaciclina, el activador del plasminógeno de tipo prostaciclina urocinasa y activador del plasminógeno de tipo tisular, que favorecen la presentación de la placa aterosclerótica, ya que el flujo laminar actúa como fenómeno protector (2). Posteriormente a la instauración, se acumulan lípidos y células espumosas, junto con metaplasia de células musculares lisas (CML), que se parecen a las últimas, y contribuyen a la producción de macromoléculas de matriz extracelular, atrapando y acumulando más lipoproteínas, resultando en engrosamiento del espesor de la placa (36).

Dentro de la inmunidad adaptativa, los linfocitos T helper 1 (Th1) liberan interferón- $\gamma$ , interleucina-2 (IL), IL-3, factor de necrosis tumoral y linfoxina que son pro-ateroscleróticos, además, se producen anticuerpos IgG contra LDL, el LDL oxidado y ApoB. De otro modo, los Th2 que producen IL-10, y los T reguladores, factor de crecimiento  $\beta$ , controlan la inflamación y proliferación de las CML y la síntesis de matriz. Tanto los macrófagos como las CML pueden sufrir apoptosis, que conlleva a formar un núcleo rico en lípidos y necrótico del ateroma avanzado, que es contribuido por esferocitosis alterada (29,30,34). Se ha publicado evidencia que la proteína C reactiva no se encuentra en el vaso sano, y sí en etapas tempranas de aterosclerosis gracias a que tiene la capacidad de unirse al LDL, y su acumulación aumenta conforme la progresión de la enfermedad, siendo un predictor de ECV (37,38).

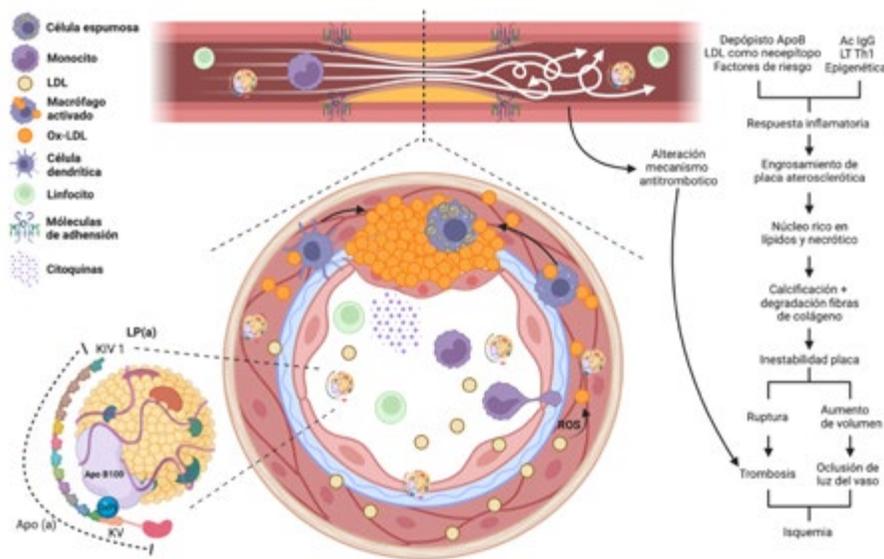
En estados avanzados, se instaura un proceso de calcificación dado por alteración en el proceso de depósito-eliminación, y degradación de fibras de colágeno por metaloproteinasas secretadas por macrófagos y otras citoquinas inflamatorias, lo cual genera inestabilidad mecánica de la placa, que puede resultar en su ruptura y ocasionar trombosis. También, por defectos en la matriz

extracelular, donde se configura una cubierta fibrosa, punto en el que se puede fisurar la estructura, que, al exponerse a la sangre activa procoagulantes como el factor tisular, e inhibidores endógenos de la fibrinólisis como el inhibidor del activador del plasminógeno 1, dando como resultado el desencadenamiento de trombosis aguda, resultando en isquemia (2,31). Otro mecanismo descrito, refiere como por la síntesis de factores de crecimiento durante la trombosis, por procesos fibróticos aumenta el volumen de la placa, resultando en la limitación del flujo por estenosis y oclusión de la luz del vaso; todos estos procesos no ocurren de manera continua, sino de manera dinámica, donde sufren períodos de rápido crecimiento entre periodos de relativa inactividad (5).

Es necesario resaltar el papel de la epigenética como mecanismo iniciador y de progresión de la enfermedad aterosclerótica a través de la metilación/desmetilación del ADN de histonas, la acetilación/desacetilación de las histonas, y ARN no codificantes (39). Están descritos algunos polimorfismos de nucleótido único en o cerca de los genes que modulan los niveles de colesterol LDL, como en el receptor-LDL (LDLR), ApoB y la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (29).

## Papel de la Lp(a) en la enfermedad aterosclerótica

La asociación entre los niveles altos de Lp(a) y la aterosclerosis está determinada por inflamación vascular, aterogénesis, calcificación, trombosis y desestabilización de la placa, se ha evidenciado en estudios de diferentes tipos, donde se describe que el tamaño de la lipoproteína es un factor individual y difícilmente modificable que puede ser estudiado con relación a la ECV (10,40). La presencia de una isoforma que genere una biomolécula de mayor tamaño exagera las características de la Lp(a), promoviendo factores determinantes sobre su rol en la ASCVD. Estos pueden incluir la acumulación de lipoproteínas de baja densidad, su homología estructural al plasminógeno, el favorecimiento de procesos quimiotácticos pro aterogénicos, y principalmente, la activación de una respuesta proinflamatoria en la pared arterial controlada por el estímulo de fosfolípidos oxidados OxPL unidos a los residuos de lisina de fragmentos KV de la apo(a) (7,41). Inductores de la formación de células espumosas, inestabilidad endotelial y una cascada de procesos inflamatorios que derivan en la ruptura de la placa, efectos aterotrombóticos y contribuyen al desarrollo de la ECV (42) (Ver Figura 1).



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos de la aterogénesis y papel de la Lp(a)

**Fuente:** elaboración propia.

## Lp(a) y matriz extracelular

La afinidad de la Lp(a) a la pared de los vasos arteriales depende de sus características macromoleculares estructurales, la permeabilidad del endotelio y la presión sanguínea (42,43). La Lp(a) logra acumularse extracelularmente uniéndose a la MEC a través de distintos tipos de uniones: enlaces electrostáticos generados entre la cadena de glicosaminoglicano de la decorina y la apoB100, así como también por enlaces hidrofóbicos entre la apo(a) y el núcleo proteico del proteoglicano (44). Se ha descrito en estudios con bovinos que la adhesión de Lp(a) a células de músculo liso aórtico se ve afectada por la liberación de esfingomielinasa por parte de los macrófagos y por el papel de la lipoproteinlipasa en esta unión, mejorando sinérgicamente la adhesión de la lipoproteína a la matriz extracelular del vaso (45).

### Relaciones de Lp(a) con otras moléculas

La Lp(a) es una molécula versátil, su semejanza a la LDL, así como sus características de secuencia que lo asimilan a la serina proteasa activadora de plasminógeno en el tejido (tPA), compartiendo similitud de secuencia en algunos de sus aminoácidos; lo cual conlleva a una competencia por sitio de unión y una reducción de la fibrinólisis, favoreciendo los efectos aterotrombóticos de la molécula (46). Otra relación es con los macrófagos, que al absorber la molécula de Lp(a), y tras su unión con fibronectina y heparina, forman células espumosas (47).

### Lp(a) y moléculas quimiotácticas

Se ha descrito la relación de la Lp(a) y el reclutamiento de células inflamatorias por la vía de transcripción NF- $\kappa$ B, por la liberación de sustancias quimiotácticas para la estimulación de moléculas de adhesión celular, como ICAM-1, VCAM-1, P-selectina y E-selectina, así como su interacción con los monocitos facilitado por integrinas como el Mac1 en células endoteliales (48). La Lp(a) induce en el endotelio vascular una respuesta inflamatoria pronunciada por la producción de proteína quimiotáctica de monocitos MCP, reclutándolos e induciendo un efecto quimiotáctico favorecedor de la cascada aterogénica (49). También, se promueve la

infiltración de granulocitos al tejido por la relación entre la apo(a) y la Lp(a) que induce la liberación de sustancias quimiotácticas como la IL-8, IL-6 y TNF- $\alpha$  por los macrófagos; así mismo, IL-1 $\beta$ , que favorecen el proceso inflamatorio en el vaso (24, 48).

A parte de los principales mecanismos descritos en los que la Lp(a) se involucra con la aterosclerosis, existen hipótesis sobre otros posibles efectos en esta enfermedad como: proliferación de músculo liso, remodelación vascular, disfunción endotelial, activación plaquetaria, interacción con el factor tisular y finalmente hiperplasia neointimal (42, 48).

## Terapias enfocadas en la Lp(a)

Aunque el uso de estatinas es la primera línea como prevención y tratamiento para la ASCVD, dos meta-análisis reportaron que no encontraron una reducción de los niveles de Lp(a) estadísticamente significativa con su uso. Boer *et al.* encontraron una diferencia media en el cambio absoluto de 1.1 mg/dL (IC 95 %: 0.5–1.6), y de 0.1% (IC 95 %: -3.6 % a 4.0 %) en el cambio porcentual con certeza moderada de la evidencia, al comparar el grupo manejado con estatinas vs placebo (50); por otro lado, Willeit *et al.*, reportaron una variación porcentual conjunta de -0.4% (IC 95 %: -7 a 7) en el análisis de 7 estudios (51). En una revisión sistemática, al usar el cociente de medias geométricas, donde un valor >1 indica aumento de los niveles basales plasmáticos de Lp(a), encontraron un incremento de 1.11 (IC 95 %: 1.07–1.14) entre el grupo al que se le administró estatinas contra placebo (52).

### Ezetimiba

Inhibe el transportador de esteroles Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de captar colesterol y fitoesteroles a nivel intestinal, un meta-análisis de 7 ensayos controlados aleatorios (ECA) con 2337 pacientes con hipercolesterolemia primaria con una dosis de 10 mg. Los resultados demostraron una reducción en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en un 7.06% (IC 95 %: 2.18–11.95) contra placebo, pero esta reducción no es clínicamente significativa en desenlaces cardiovasculares (53). Otro metaanálisis de 10 ECAs, reportaron que

en diferencias medias ponderadas la terapia con ezetimiba no tiene efecto para reducir los niveles de Lp(a) (-2.59 %, IC 95 %: -8.26, 3.08). En el análisis por subgrupos, los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos al comparar la monoterapia con el placebo (-4.64 %, IC 95 %: -11.53, 2.25), ni en terapia combinada con estatinas contra estatinas solas (-1.04 %, IC 95 %: -6.34, 4.26) (54).

### ***Inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9i)***

Aumentan la actividad del LDLR, que capta y elimina Lp(a), y disminuye la síntesis y disponibilidad de ApoB (42). En el metaanálisis de Farmakis *et al.*, incluyeron 41 ECAs fase 2 y 3, se atribuyó al uso de PCSK9i una reducción de los valores de Lp(a) en un 26.7% (IC 95 %: 23.9–29.5 %) y del cLDL en un 54 % (IC 95%: 50.6–57.6%), logrando bajar la incidencia de eventos cardiovasculares (55). Un metaanálisis analizó la eficacia terapéutica del alirocumab y evolocumab en la hipercolesterolemia familiar. El efecto global de estos anticuerpos monoclonales fue de 17.65% (IC 95%: 10.55–24.75 %), para el evolocumab de 22.56% (IC 95 %: 14.78–30.33 %), y para el alirocumab de 12.89 % (IC 95 %: 5.61–20.17 %) para el descenso de Lp(a) (56). En el ensayo FOURIER (n= 25096 pacientes con ASCVD establecida) la terapia con evolocumab logró disminuir en un 26.9 % (6.2 %–46.7 %) las concentraciones de Lp(a) en 48 semanas, junto con un 23% el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio o revascularización urgente (HR: 0.77; IC 95 %: 0.67–0.88) (57). Otro ECA con 27564 pacientes con ASCVD y niveles de cLDL  $\geq$  70 mg/dL, de igual manera reportó que con el uso de evolocumab por 48 semanas. Los resultados demostraron que los niveles de Lp(a) se redujeron en 26.9 % contra el grupo placebo, y los niveles de LDL a 30 mg/dL, al igual que el riesgo de eventos cardiovasculares (58). Con respecto al alirocumab, en el ensayo ODYSSEY de 18924 pacientes en tratamiento con estatinas de alta intensidad por un SCA, generó una reducción media de 23 % de Lp(a), disminuyendo muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular isquémico u hospitalización por angina inestable (59).

### ***Ácido nicotínico***

Conocido por disminuir los niveles de HDL-C y reducir los triglicéridos y LDL, al inhibir parcialmente la lipólisis del tejido adiposo (60), aunque en un metaanálisis de 14 RCT, se evidenció como los niveles de Lp(a) bajaron en un 23 % (61). Actualmente la sociedad Europea de aterosclerosis no recomienda su uso debido a que se evidenció un incremento en la tasa de eventos cerebrovasculares isquémicos en el ensayo AIM-HIGH, y la tendencia al aumento de eventos cerebrovasculares hemorrágicos en el ensayo HPS2-THRIVE, al igual que un riesgo moderadamente mayor de desarrollar diabetes (24,62,63).

### ***Anacetrapib***

Inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (iCETP), que interviene en el intercambio de ésteres de colesterol entre las HDL y las lipoproteínas que contienen ApoB. En un metaanálisis de 10 RCT con 34781 pacientes con dislipidemia, logró demostrar el aumento del HDL-C en un 53.07 (IC 95 %: 46.79 a 59.36), y reducir el Lp(a) en un 13.35 (IC 95 %: 8.39–18.31) vs placebo (64). En 2017, luego del ensayo REVEAL, que en 4.1 años disminuyó el primer episodio coronario grave en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica en tratamiento intensivo con estatinas en un 9% (IC 95 %: 3–15 %) (65), los fabricantes decidieron no solicitar la aprobación regulatoria o su comercialización; no obstante, en 2022 se publicaron los resultados del seguimiento de 26129 supervivientes de este ensayo, que entraron en un periodo de seguimiento prolongado por 2.2 años más, logrando evidenciar como la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE). Del mismo modo, en el grupo de anacetrapib se produjo una reducción adicional del 20 % (IC 95 %: 10–29 %), de manera global, durante los 6,3 años de seguimiento la disminución fue del 12% (IC 95 %: 7–17 %) (66).

### ***Aféresis de lipoproteínas***

Estrategia que elimina apoB de las lipoproteínas de la sangre junto a otros marcadores inflamatorios, en una sesión logra

reducir entre un 60–75% de Lp(a), el cLDL puede volver a subir luego de la sesión, pero no a niveles iniciales, y en uso crónico disminuye un 25–40 % el valor basal (67). En general, cuando la dieta y los fármacos hipolipemiantes son ineficaces, las guías recomiendan su uso en pacientes con hipercolesterolemia familiar que no responden a otras terapias, y pacientes con ASCVD los cuales sus niveles de colesterol no llegan a metas a pesar de estar con dosis farmacológicas máximas, en un rango de 6 meses (23, 68–70). Es de resaltar las indicaciones en diferentes países:

- Alemania: pacientes con ASCVD, Lp(a) > 60 mg/dL y niveles normales de cLDL (71).
- Australia: Lp(a) >200 nmol/L, eventos recurrentes de ASCVD y dosis máxima tolerada de una estatina, ezetimiba y un PCSK9i (23).
- Estados Unidos: Lp(a) >60 mg/dL, cLDL >100 mg/dL y enfermedad arterial coronaria o arteriopatía periférica documentada (67).

En 89 centros de aféresis alemanes, 1057 pacientes fueron seguidos prospectivamente, donde se documentó una reducción en la tasa de incidencia de MACE en un 78 % en los 2 primeros años, a 7 años esta tasa continuó baja (72).

### **ARN pequeño de interferencia (ARNpi, o siRNA en inglés)**

Clínicamente se han investigado el inclisiran, olpasiran y SLN360, el inclisiran que actúa en el ARN mensajero (ARNm) de los hepatocitos inhibiendo la traducción de la PCSK9, generando que se degrade menos el receptor LDLR y mejorando su reciclaje (73). Tiene aprobación por la FDA para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota o la ASCVD clínica, basado en los ECAs fase III ORION-9, -10 y -11, que involucraron 3457 pacientes en tratamiento con estatinas con dosis máximas, con una reducción del cLDL y de Lp(a) del 40–51 % y de 13.5–21.9 % respectivamente, que comparada con el placebo fue entre 1–8 % y de 0.0–3.7 %. Este tratamiento tiene la ventaja que es una inyección subcutánea de 284 mg, seguida de una segunda dosis a los 3 meses, y en adelante una aplicación

cada 6 meses, aunque su efecto en morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido demostrado (74–76).

El olpasiran actúa específicamente en el ARNm del gen LPA, reduciendo la síntesis de Lp(a) a nivel hepático (71), el cual en el ECA OCEAN(a)-DOSE fase II, involucro 281 pacientes con ASCVD establecida y una concentración de Lp(a) >150 nmol/litro. Administrado por vía subcutánea por 36 semanas, la disminución porcentual media ajustada fue de 70.5 %, 97.4 % y 101.1 % con la dosis de 10, 75 y 225 mg cada 12 semanas respectivamente, y de 100.5 % con la dosis de 225 mg administrada cada 24 semanas, con placebo aumentó 3.6 % los niveles de Lp(a) (77). En el momento se encuentran reclutando 6000 pacientes con ASCVD y Lp(a) elevada para evaluar en fase 3 desenlaces de MACE durante 4 años con inyecciones cada 12 semanas (NCT05581303) (78).

El SLN360 degrada el ARNm que codifica para la apo(a), fue utilizado en 32 pacientes con concentraciones plasmáticas de Lp(a) ≥150 nmol/L y sin ECV conocida, logrando cambios porcentuales medios máximos dosis dependientes de los valores de Lp(a), con 30 mg de 46 %, y con 600 mg de 98 % en 150 días (79). Actualmente, se encuentra en fase de reclutamiento de 160 pacientes con ASCVD y Lp(a) ≥ 125 nmol/L para la fase 2 del estudio (NCT05537571) (80).

### **Prevención primaria**

Se reportó que en adultos mayores ≥70 años con genotipos elevados de Lp(a), la aspirina puede beneficiar en prevención primaria para eventos cardiovasculares. En el ECA ASPREE se administraron 100 mg de aspirina una vez al día en ancianos sanos sin antecedentes de ASCVD en una media de 4.7 años. El grupo portador del alelo rs3798220-C y en el quintil más alto de la distribución de la puntuación de riesgo genómico de la Lp(a), se redujeron los MACE en un 11.4 y 3.3 eventos por 1.000 personas-año respectivamente, sin aumentar el riesgo de hemorragia significativamente (3.3 y 1.6) (81). Es importante tener en cuenta que varios metaanálisis han demostrado que la aspirina genera un menor riesgo de eventos cardiovasculares, pero sin demostrar un beneficio clínico por incrementar el riesgo de sangrado (82–87).

### **Terapia de oligonucleótidos antisentido (ASO): Pelacarsen**

Las terapias basadas en ASO se han desarrollado en los últimos años para tratar gran variedad de enfermedades específicas. Su base fundamental es bloquear la expresión de un gen diana uniéndose a secuencias de ARNm afines mediante hibridación específica de secuencia (88). En la actualidad, se están desarrollando terapias dirigidas al ARN de la apo(a) para inhibir de forma específica y potente la síntesis de Lp(a) (89).

Anteriormente ya se había tratado de usar un ASO para la reducción de la Lp(a), donde se realizaron ensayos con el mipomersen, silenciando selectivamente el ARNm responsable de la codificación de la apoB100, reduciendo así las concentraciones de esta (90). Los estudios evidenciaban que el mipomersen, en diversos entornos, provocaba una reducción de aproximadamente el 25 % de la Lp(a); el problema es que, al estar dirigido a la apoB también reducía los niveles de cLDL y no afectaba significativamente los niveles de Lp(a), por lo que se concluyó que dirigirse a la apoB no era un mecanismo ideal para reducir la Lp(a), ya que no afecta el principal componente de esta que es la apo(a) (90–92). Sin embargo, al funcionar contra cLDL, este medicamento fue aprobado por la FDA como complemento de la dieta y la medicación hipolipemiente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, de igual manera, se sigue estudiando una posible utilidad en otras ECV (93).

El pelacarsen es un ASO monocatenario que se dirige al hepatocito, este contiene una fracción del complejo triantenario N-acetilgalactosamina (GalNAc 3) que aumenta la captación hepática selectiva del antisentido a través del receptor 1 de la asialoglicoproteína (94). Cuando el pelacarsen es internalizado en la célula y liberado en el núcleo, interactúa con el ARNm diana de la apo(a) a través de un emparejamiento de bases único, formando el complejo ARNm-antisentido que va a ser reconocido por la ribonucleasa H. A su vez, va a cortar selectivamente la molécula de ARNm para su degradación, luego el ASO se libera y puede reciclarse o eliminarse de forma catalítica; de esta manera se bloquea la producción de apo(a) y disminuye la Lp(a) (95).

Pelacarsen se ha venido desarrollando desde hace algunos años. El primer estudio fase 1, ECA, doble ciego y controlado con placebo fue publicado en el 2015, en adultos sanos con una concentración de Lp(a) de 25 nmol/L fueron asignados a recibir ISIS-APO(a)Rx (denominado inicialmente) o placebo. Se produjo una disminución en la concentración plasmática de Lp(a) de 39,6% en el grupo de 100 mg, del 59,0% en el grupo de 200 mg y del 77,8 % en el grupo de 300 mg (96). Durante la fase 2 del estudio pasó a llamarse IONIS-APO(a)Rx. Se realizó en pacientes con concentraciones elevadas de Lp(a), de 125–437 nmol/L, que fueron asignados aleatoriamente a dosis subcutáneas crecientes (100 mg, 200 mg y 300 mg) o a placebo, en el día 85 de 99 los participantes que recibieron el medicamento presentaron reducciones medias de Lp(a) del 66,8–71,6 % (96). Luego, se utilizó el nombre genérico pelacarsen, y se inició un nuevo estudio de fase 1 en 58 participantes sanos con diferentes dosis, donde se observaron reducciones significativas dependientes de la dosis en las concentraciones de Lp(a) del 26,2–92 %. Este ensayo demostró que los ASO modificados con GalNAc podían dirigirse al hepatocito de forma segura y tolerable y que su potencia podía incrementarse sustancialmente (90).

Posteriormente se desarrolló un ensayo fase 2 con pelacarsen (anteriormente llamado IONIS-APO(a)LRx), con regímenes de dosificación semanales a mensuales en 286 pacientes con ECV establecida y niveles de Lp(a) de cribado de 60 mg/dL (150 nmol/L). Las reducciones fueron significativas en todas las dosis estudiadas, con una reducción media del 80% en la dosis más alta (20 mg semanales), y con el régimen más alto de dosis acumulada (80mg mensuales) el 98 % de los pacientes alcanzaron un nivel de Lp(a) de 50 mg/dL, pelacarsen también redujo los fosfolípidos oxidados en un 30–90 % en la apoB y fosfolípidos oxidados en la apo(a), además de reducción del colesterol LDL en ~20 % (97). Los criterios de exclusión fueron: SCA, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio menor a 6 meses, revascularización, insuficiencia cardíaca de clase IV NYHA, falla renal crónica, entre otras; una de las limitaciones fue que sabiendo que la Lp(a) depende en gran medida de la herencia genética

y etnicidad, el 97 % de los pacientes fueron caucásicos, por lo que falta información que oriente sobre las reducciones en otras razas (97).

Actualmente, está en desarrollo el estudio Lp (a) HORIZON, el cual es un ensayo fase III que evaluará el impacto de la reducción de Lp(a) con pelacarsen en los MACE en pacientes con ECV establecida. Este estudio de resultados CV a largo plazo incluirá aproximadamente 8324 participantes de entre 18 y 80 años con ECV establecida y niveles elevados de Lp(a) ( $\geq 70$  mg/dL), asignados al azar a pelacarsen 80 mg por vía subcutánea mensual versus placebo, se prevé que concluya a mediados de 2025 (98). Habrán 2 medidas de resultado coprimarias, con cualquiera de las cuales se considerará un ensayo positivo si se logra la significación estadística: 1) Tiempo hasta la primera

aparición de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y revascularización coronaria urgente que requiere hospitalización) en pacientes con Lp(a) elevada  $\geq 70$  mg/dl; 2) tiempo transcurrido hasta la primera aparición de MACE en pacientes con niveles elevados de Lp(a)  $\geq 90$  mg/dl (99). Los resultados generados a partir de este estudio aportarán pruebas esenciales para determinar si las marcadas reducciones de Lp(a) logradas con pelacarsen pueden ayudar a disminuir el riesgo cardiovascular, y si también tiene efectos beneficiosos sobre los pacientes con ECV establecida cuyos niveles de cLDL están controlados o no de forma óptima (95,99). Finalmente, en la tabla 3 se describen las terapias actuales en el ámbito clínico enfocadas en Lp(a).

**Tabla 3.** Efecto de las distintas terapias en Lp(a)

Terapia	Mecanismo	Efecto Lp(a) (IC 95 %)	Efectos adversos	Comentario
Ezetimiba (53,54,100)	Inhibición NPC1L1	7.06% (2.18, 11.95) y -2.59% (-8.26, 3.08)	Síntomas gastrointestinales, mialgia o dolor muscular, disfunción hepática, cefalea y fatiga	Sin reducción clínicamente significativa en desenlaces cardiovasculares
PCSK9i (55,101)	Anticuerpo monoclonal	26.7 % (23.9- 29.5)	Reacción en el lugar de la inyección, infección de vías respiratorias superiores, diabetes mellitus, dolor de espalda	Disminución de eventos cardiovasculares
Ácido nicotínico (24,61,62)	Inhibición lipólisis	22.90 % (18.48, 27.32)	Eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos y diabetes	Sociedad Europea de aterosclerosis no recomienda su uso
Anacetrapib (64,66)	Inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol	13.35 (8.39, 18.31)	No parece presentar hepatotoxicidad y lesiones musculoesqueléticas como otros inhibidores de CETP	Fabricantes no buscaron aprobación reglamentaria o comercialización, reducción de MACE demostrada
Aféresis de lipoproteínas (67,72)	Aféresis	Una sesión: 60-75 % Uso crónico: 25-40 %	Hipotensión transitoria, problemas de punción, falla técnico y mareos	cLDL puede volver a subir luego de la sesión, pero no a niveles iniciales, reducción de MACE demostrada

Estatinas (50,51,52,102)	Inhibición HMG-CoA reductasa	0.1 % (-3.6, 4.0) -0.4 % (-7, 7)	Síntomas musculares, disfunción hepática, insuficiencia renal y afecciones oculares	Puede aumentar los niveles basales plasmáticos de Lp(a)
Inclisiran (74,75,76)	ARN pequeño de interferencia	13.5-21.9 %	Reacción en el lugar de la inyección, rigidez articular, infección urinaria, diarrea, bronquitis, dolor en las extremidades y dificultad para respirar	Efecto en morbilidad aún no demostrado
Olpasiran (78)	ARN pequeño de interferencia	Cambio porcentual medio dosis dependiente de 70.5 a 100.5 % (p<0.001)	Reacción en el lugar de la inyección: dolor, eritema, hipersensibilidad, prurito, erupción	Evaluación desenlaces MACE en estudio
SLN360 (80)	ARN pequeño de interferencia	Cambio porcentual medio máximo dosis dependiente de 46 (IQR 40-64) a 98 % (IQR 97-98)	Reacción en el lugar de la inyección y cefalea	Estudio fase 2 en reclutamiento
Pelacarsen (97)	Oligonucleótidos antisentido	35-80 % dosis dependiente (p 0.003 a <0.001)	Reacción en el lugar de la inyección, mialgia y artralgia	Evaluación desenlaces MACE en estudio
<b>Prevención primaria</b>				
Aspirina (81)	Antiinflamatorios no esteroideos	-	Aumento de riesgo de sangrado sobrepasa beneficios	Reducción MACE (eventos por 1.000 personas-año): - Grupo portador alelo rs3798220-C: 11.4 - Quintil más alto del riesgo genómico Lp(a) 3.3
<b>MACE:</b> Eventos cardiovasculares mayores				
<b>Fuente:</b> elaboración propia.				

## Conclusiones

El descubrimiento y entendimiento fisiológico de la lipoproteína (a), asociado a la demostración de su papel en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica trae consigo un sinnúmero de nuevas respuestas a viejos cuestionamientos acerca de la patología con mayor mortalidad a nivel global, por lo que, en un futuro cercano, se debe considerar incluir su medición junto al perfil lipídico clásico. Su base genética, estructura bioquímica y homología con el plasminógeno, han permitido identificar individuos con un mayor riesgo cardiovascular, han sido clave en el desarrollo farmacológico de múltiples moléculas, entre esas los oligonucleótidos antisentido propuestos como una opción terapéutica prometedora para la modificación de sus niveles, sin embargo estos fármacos son costosos y poco accesibles para la población con riesgo de ECV por lo que su uso está limitado y depende de varios factores, entre los cuales destaca: la evaluación integral de cada paciente y su posible beneficio por parte del médico especialista. Finalmente, es necesario esperar los desenlaces de la fase III de los ensayos clínicos aleatorizados para confirmar los resultados preliminares prometedores expuestos.

## Contribuciones de los autores

Jeiver Aldubar Contreras-Romero: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Kevin Guillermo Castro-Gomez: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); María Paula Morales-Ortigoza: conceptualización, investigación, visualización, escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Harold Felipe Saavedra-López: conceptualización, supervisión, escritura (correcciones del arbitraje y de edición).

## Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero ni la elaboración o publicación del presente artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

## Implicaciones éticas

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

## Referencias

- [1] WHO. Cardiovascular diseases. Who. int. 2023. [Citado el 5 de abril de 2023]. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
- [2] Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 aug. 16;5(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- [3] Augusto G, Victor A, Curt D, Francesco C, Hans S, Erling F, *et. al.* Non-coronary atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2014 may. 1; 35(17):1112–1119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu071>
- [4] Katharina L, Clemens von S, Amy LM, Nicolai W, Uwe N, Benjamin L, *et. al.* Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors, *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020 mar. 1; 27(4):394–406. <https://doi.org/10.1177/2047487319869400>
- [5] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021 apr.;592(7855):524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>

- [6] Kostner GM. Lp(a) Biochemistry, Composition, and Structure. In: Kostner K, Kostner GM, Toth PP, (eds). Lipoprotein(a). Humana, Cham: Contemporary Cardiology; 2023. p. 39–54. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6_2)
- [7] Kaiser Y, Daghm M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, *et. al.* Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol.* 2022 jan. 25;79(3):223–233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.044>
- [8] Reyes–Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, *et. al.* Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022 jan.;42(1): e48–e60. <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000147>
- [9] Saeed A, Kinoush S, Virani SS. Lipoprotein (a): Recent Updates on a Unique Lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 jun. 19;23(8):41. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00940-5>
- [10] Duarte F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 jul. 1;7(7):760–769. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0987>
- [11] Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, Pare G, Bahl VK. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2019 mar.–apr.;71(2):99–112. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004>
- [12] Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, *et. al.* Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol.* 2020 jul. 1;126:94–102. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.043>
- [13] Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2021 jan.;67(1):154–166. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>
- [14] Kronenberg F. Lipoprotein(a). In: von Eckardstein A, Binder CJ (eds). *Prevention and Treatment of Atherosclerosis.* Springer, Cham: Handbook of Experimental Pharmacology; 2021. vol 270. p. 201–232. [https://doi.org/10.1007/164\\_2021\\_504](https://doi.org/10.1007/164_2021_504)
- [15] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, *et. al.* Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2022 sep.;16(5):e77–e95. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.08.007>
- [16] Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khera A, *et. al.* Independent Association of Lipoprotein(a) and Coronary Artery Calcification With Atherosclerotic Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022 mar. 1;79(8):757–768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.058>
- [17] Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017 feb. 14;69(6):692–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
- [18] Markus MRP, Ittermann T, Schipf S, Bah M, Nauck M, Völzke H, *et. al.* Association of sex-specific differences in lipoprotein(a) concentrations with cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 aug. 18;20:168. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01363-x>
- [19] Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis.* 2022 Aug.;355:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>

- [20] Forbang NI, Criqui MH, Allison MA, Ix JH, Steffen BT, Cushman M, *et al.* Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2016 feb.;63(2):453–458. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.08.114>
- [21] Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016 apr.;57(4):526–37. <https://doi.org/10.1194/jlr.R061648>
- [22] Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, *et al.* HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis.* 2019 dec.;291:62–70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011>
- [23] Ward NC, Watts GF, Bishop W, Colquhoun D, Hamilton-Craig C, Hare DL, *et al.* Australian Atherosclerosis Society Position Statement on Lipoprotein(a): Clinical and Implementation Recommendations. *Heart Lung Circ.* 2023 mar.;32(3):287–296. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2022.11.015>
- [24] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 oct. 14;43(39):3925–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- [25] Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, *et al.* 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021 aug.;37(8):1129–1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
- [26] Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, *et al.* Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endo & Met.* 2020 dec. 19;105(12):3613–3682. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa674>
- [27] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart J.* 2020 jan. 1;41(1):111–118. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [28] Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 jun. 25;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
- [29] Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019 jan. 17;124(2):315–327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
- [30] Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 feb. 19;118(4):620–636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
- [31] Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, *et al.* Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2018 aug. 23;8(3):80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>
- [32] Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological Chemistry.* 2019;400(6):711–732. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0397>

- [33] Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? *Heart*. 2020 jan.;106(1):80–85. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314230>
- [34] Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol*. 2016 jun.;27(3):209–215. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000302>
- [35] Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015 jul.;46(5):408–426. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.010>
- [36] Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 feb 19;118(4):692–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
- [37] Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, *et al.* Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017 apr.;259:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003>
- [38] Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, *et al.* C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol*. 2018 mar. 2;9:430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>
- [39] Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 may. 9;29(11):739–742. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.007>
- [40] Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, *et al.* Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*. 2018 jul. 1;3(7):619–627. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>
- [41] Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, *et al.* Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2013 oct.;54(10):2815–2830. <https://doi.org/10.1194/jlr.M040733>
- [42] Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, *et al.* Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023 jan. 18;28(3):969. <https://doi.org/10.3390/molecules28030969>
- [43] Anglés-Cano E, Rojas G. Apolipoprotein(a): Structure-Function Relationship at the Lysine-Binding Site and Plasminogen Activator Cleavage Site. 2002;383(1):93–99. <https://doi.org/10.1515/BC.2002.009>
- [44] Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis*. 2022 may.;349:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.009>
- [45] Tabas I, Li Y, Brocia RW, Xu SW, Swenson TL, Williams KJ. Lipoprotein lipase and sphingomyelinase synergistically enhance the association of atherogenic lipoproteins with smooth muscle cells and extracellular matrix. A possible mechanism for low density lipoprotein and lipoprotein(a) retention and macrophage foam cell formation. *J Biol Chem*. 1993 sep. 25;268(27):20419–20432. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)80745-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)80745-5)
- [46] McLean, J, Tomlinson J, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM. *et al.* cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330:132–137. <https://doi.org/10.1038/330132a0>
- [47] Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein(a)-The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2021 dec. 24;12(1):26. <https://doi.org/10.3390/biom12010026>
- [48] Labudovic D, Kostovska I, Tosheska K, Cekovska S, Brezovska J, Topuzovska S. Lipoprotein(a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. Prague

- Med Rep. 2019;120(2-3):39-51. <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>
- [49] Wiesner P, Tafelmeier M, Chittka D, Choi SH, Zhang L, Byun YS, *et al.* MCP-1 binds to oxidized LDL and is carried by lipoprotein(a) in human plasma. *J Lipid Res.* 2013 jul.;54(7):1877-1883. <https://doi.org/10.1194/jlr.M036343>
- [50] Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, *et al.* Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 mar. 5;29(5):779-792. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>
- [51] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, *et al.* Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *The Lancet.* 2018 oct. 13;392(10155):1311-1320. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
- [52] Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020 jun. 21;41(24):2275-2284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>
- [53] Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Munter P, Banach M. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs.* 2018;78:453-462. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0870-1>
- [54] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sitori C, *et al.* Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018 dec.;8:17887. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36204-7>
- [55] Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, Zafeiropoulos S, Antza C, Karvounis H, *et al.* Lipoprotein(a) Reduction With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021 mar.;77(3):397-407. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000963>
- [56] Ge X, Zhu T, Zeng H, Yu X, Li J, Xie S, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia. *Biomed Res Int.* 2021 oct. 31;2021:8032978. <https://doi.org/10.1155/2021/8032978>
- [57] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, *et al.* Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139(12):1483-1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>
- [58] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 may. 4;376:1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- [59] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, *et al.* Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020 jan. 21;75(2):133-144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>
- [60] Julius U, Fischer S. Nicotinic acid as a lipid-modifying drug--a review. *Atheroscler Suppl.* 2013 jan.;14(1):7-13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.036>
- [61] Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, Ferretti G, Cicero AF. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Metabolism.* 2016 nov.;65(11):1664-1678. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.08.007>

- [62] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 oct. 14;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [63] Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, McCoy C, Zhao XQ, Preiss D. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2016 jan. 14;102:198–203. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308055>
- [64] Zhou J, Zhang Q, Wang Y, Gao P, Chen D. The effect and safety of anacetrapib in the treatment of dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2018;130(1):129–136. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1401421>
- [65] HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 sep. 28;377:1217–1227. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706444>
- [66] HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur Heart J.* 2022 apr. 7;43(14):1416–1424. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab863>
- [67] Nugent AK, Gray JV, Gorby LK, Moriarty PM. Lipoprotein apheresis: First FDA indicated treatment for elevated lipoprotein(a). *J Clin Cardiol.* 2020;1(1):16–21. <https://doi.org/10.33696/cardiology.1.002>
- [68] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, *et al.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014 sep.;8(5):473–488. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.07.007>
- [69] Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E, *et al.* Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012 jun.;7(Suppl 1):15–9. <https://doi.org/10.1007/s11789-012-0046-6>
- [70] Lloyd-Jones D, Morris P, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, *et al.* 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022 oct. 4;80(14):1366–1418. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006>
- [71] Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? *Curr Atheroscler Rep.* 2022 nov.;24:831–838. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01060-4>
- [72] Schettler VJJ, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, Schlieper G, *et al.* The German Lipoprotein Apheresis Registry–Summary of the ninth annual report. *Ther Apher Dial.* 2022 dec.5;26 (Suppl 1):81–88. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13780>
- [73] Borrelli MJ, Youssef A, Boffa MB, Koschinsky ML. New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 mar.;40(3):212–225. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.01.004>
- [74] Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, *et al.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020 apr. 16;382:1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- [75] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, *et al.* Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020 apr. 16;382:1520–1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
- [76] U.S. Food & Drug Administration. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults. U.S. Food and Drug Administration. FDA [Citado el 6 de abril de 2023]. Disponible <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>
- [77] O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, *et. al.* Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022 nov. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
- [78] Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) – Outcomes Trial. *ClinicalTrials.gov* [Citado el de 6 abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05581303>
- [79] Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, *et. al.* Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA.* 2022 apr. 3;327(17):1679–1687. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
- [80] Evaluate SLN360 in Participants With Elevated Lipoprotein(a) at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *ClinicalTrials.gov.* [Citado el de 6 abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05537571>
- [81] Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, *et. al.* Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. *J Am Coll Cardiol.* 2022 oct 4;80(14):1287–1298. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.027>
- [82] Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019 jan.;321(3):277–287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>
- [83] Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, *et. al.* Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2019 jun. 18;73(23):2915–2929. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.501>
- [84] Nudy M, Cooper J, Ghahramani M, Ruzieh M, Mandrolia J, Foy AJ. Aspirin for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention as Baseline Risk Increases: A Meta-Regression Analysis. *Am J Med.* 2020 sep.;133(9):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.04.028>
- [85] Masson G, Lobo M, Masson W, Molinero G. Aspirina en la prevención primaria. Metaanálisis estratificado por riesgo vascular basal. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(3):293–299. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000267>
- [86] Wang M, Yu H, Li Z, Gong D, Liu X. Benefits and Risks Associated with Low-Dose Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials and Trial Sequential Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22:657–675 <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00537-6>
- [87] Christiansen M, Grove EL, Hvas AM. Primary Prevention of Cardiovascular Events with Aspirin: Toward More Harm than Benefit—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(5):478–489. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687905>
- [88] Gheibi-Hayat SM, Jamialahmadi K. Antisense Oligonucleotide (AS-ODN) Technology: Principle, Mechanism and Challenges. *Biotechnol Appl Biochem.* 2021 oct.;68(5):1086–1094. <https://doi.org/10.1002/bab.2028>
- [89] Ibrahim S, Stroes ESG. Therapy of Elevated Lipoprotein(a). In: Kostner K, Kostner GM, Toth PP, (eds). *Lipoprotein(a).* Humana, Cham: Contemporary Cardiology. Humana, Cham. 2023. p.347–357. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6_21)
- [90] Tsimikas S. Antisense Oligonucleotide Therapy to Treat Elevated Lipoprotein(a). In: Kostner K, Kostner GM, Toth PP, (eds). *Lipoprotein(a).* Humana, Cham:

- Contemporary Cardiology. 2023. p.359–375. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6_22)
- [91] Blom DJ, Marais AD, Moodley R, van der Merwe N, van Tonder A, Raal FJ. RNA-based therapy in the management of lipid disorders: a review. *Lipids Health Dis.* 2022 apr. 23;21(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01649-3>
- [92] Melita H, Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: A Missing Link for Premature Atherosclerotic Heart Disease and/or Residual Risk. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022 jan.;79(1):e18–e35. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001160>
- [93] Panta R, Dahal K, Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2015 mar.;9(2):217–225. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.12.006>
- [94] Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, *et al.* Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet.* 2015 oct. 10;386(10002):1472–1483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61252-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61252-1)
- [95] Hardy J, Niman S, Goldfaden RF, Ashchi M, Bisharat M, Huston J, *et al.* A Review of the Clinical Pharmacology of Pelacarsen: A Lipoprotein(a)-Lowering Agent. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022 jan.;22:47–54. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00499-1>
- [96] Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, *et al.* Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *The Lancet.* 2016 nov. 5;388(10057):2239–2253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31009-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31009-1)
- [97] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, *et al.* Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020 jan. 16;382:244–255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
- [98] Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021 mar. 30;77(12):1576–1589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.051>
- [99] Assessing the impact of lipoprotein (a) lowering with TQJ230 on major cardiovascular events in patients with CVD. *ClinicalTrials.gov*. [Citado el de 6 abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>
- [100] Hao Q, Aertgeerts B, Guyatt G, Bekkering GE, Vandvik PO, Khan SU, *et al.* PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations. *BMJ.* 2022 may. 4;377:e069066. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069066>
- [101] Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol.* 2020 jul. 5;878:173114. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173114>
- [102] Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, *et al.* Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021 jul. 15;374:n1537. <https://doi.org/10.11>



# Nutrición especializada para personas con diabetes e hiperglucemia\*



¿Sabías que una mayor masa muscular mejora el control glucémico<sup>1</sup>?

Categoría  
MIPRES 1401

Un alto aporte de proteína promueve una adecuada composición corporal<sup>2</sup>

✓ **15 g de proteína** por porción

+

✓ **Bajo aporte** de carbohidratos

Libre de fructosa



**PROWHEY**  
DM

Que la diabetes no detenga tu pasión por vivir

Consulta con tu nutricionista o médico

Este producto es APME (Alimento para propósitos médicos especiales).

\***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. Registro Sanitario INVIMA RSAD02188214

Referencias 1) Srikanthan P, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(9):2898-903, 2) Wirunsawanya K, et al. J Am Coll Nutr. January 2018;37(1):60-70

MATERIAL PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

## Caso clínico

# Taponamiento cardíaco como presentación inicial de hipotiroidismo primario

Esaú del Cristo Álvarez-Lora <sup>1</sup>, Óscar Giovanni Iglesias-Jiménez <sup>1</sup>,  
Carlos Alberto Martelo-Herazo <sup>1</sup>, Luis Gabriel Salgado-Montiel <sup>1</sup>  
Loraine de Jesús Quintana-Pájaro <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Cartagena, Cartagena (Bolívar), Colombia

**Cómo citar:** Álvarez-Lora EC, Iglesias-Jiménez OG, Martelo-Herazo C, Salgado-Montiel LG, Quintana-Pájaro LJ. Taponamiento cardíaco como presentación inicial de hipotiroidismo primario. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e798. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.798>

Recibido: 16/Febrero/2023

Aceptado: 12/Mayo/2023

Publicado: 11/Agosto/2023

## Resumen

**Introducción:** el derrame pericárdico es una complicación poco frecuente del hipotiroidismo; su evolución al taponamiento suele ser subdiagnosticado debido a la baja sospecha clínica causando demora en el tratamiento y complicaciones fatales.

**Objetivo:** identificar pacientes con signos de electrocardiográficos de taponamiento como: alternancia eléctrica, bajo voltaje, sumado a bradicardia, y una radiografía de tórax con cardiomegalia, lo que permite pensar en hipotiroidismo como etiología subyacente.

**Presentación del caso:** paciente masculino de 41 años quien ingresó por síndrome edematoso y disnea, con hallazgos clínicos y paraclínicos sugestivos de derrame pericárdico masivo y signos de taponamiento cardíaco, manejado con drenaje pericárdico y levotiroxina.

**Discusión:** las causas de la disnea en el paciente que consulta a urgencias son innumerables. La anamnesis y los hallazgos semiológicos durante la evaluación clínica son el punto de partida para su estudio. Con relación al hipotiroidismo y la disnea de origen cardíaco, esta tiene un sustento en cuya base confluyen varios aspectos fisiopatológicos.

**Conclusión:** la identificación de individuos con factores de riesgo para HP, su diagnóstico y tratamiento impactan positivamente en la reducción de síntomas y complicaciones.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, enfermedad de Hashimoto, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, mixedema, ecocardiografía.

## Destacados

- Si se identifican pacientes con signos electrocardiográficos de taponamiento como alternancia eléctrica, bajo voltaje sumado a bradicardia y una radiografía de tórax con cardiomegalia, nos debe hacer pensar en hipotiroidismo como etiología subyacente.
- Por prevalencia siempre se deben destacar otras etiologías, pero un adecuado examen físico y juicio clínico, nos llevaran tempranamente al diagnóstico más probable con intervenciones de impacto en morbilidad.
- La disfunción diastólica per se, sumada a los grandes volúmenes pericárdicos tolerados por estos pacientes, que finalmente lo llevan al taponamiento, constituyen un doble producto que puede ser letal si no intervenimos oportunamente con maniobras evacuatorias y terapéuticas.

 **Correspondencia:** Esaú del Cristo Álvarez Lora, Oficina de Posgrado, Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Carrera 50a # 24-63, Cartagena (Bolívar), Colombia. Correo-e: [ealvarezl1@unicartagena.edu.co](mailto:ealvarezl1@unicartagena.edu.co)

## Cardiac tamponade as initial presentation of primary hypothyroidism

### Abstract

**Introduction:** Pericardial effusion is a rare complication of hypothyroidism; its progression to tamponade is frequently underdiagnosed due to low clinical suspicion, causing delays in treatment and fatal complications. The only possible etiology was manifest hypothyroidism with myxedematous manifestations, with ultrasound suggestive of chronic autoimmune thyroiditis and positive antithyroid antibodies, with clinical stabilization after the pericardial window and further improvement with thyroid hormone replacement.

**Objective:** Identify patients with electrocardiographic signs of tamponade, such as electrical alternation, low voltage, added to bradycardia, and a chest X-ray with cardiomegaly, which allows us to think of hypothyroidism as an underlying etiology.

**Case presentation:** A 41-year-old male patient was admitted due to edematous syndrome and dyspnea, with clinical and laboratory findings suggestive of massive pericardial effusion and signs of cardiac tamponade. He was treated with pericardial drainage and levothyroxine.

**Discussion:** The causes of dyspnea in the patient who visits the emergency room are innumerable. The anamnesis and the semiological findings during the clinical evaluation are the starting point for its study. . Concerning hypothyroidism and dyspnea of cardiac origin, this has support based on which various physiopathological aspects converge.

**Conclusions:** The identification of individuals with risk factors for PH, its diagnosis, and treatments that have a positive impact on the reduction of symptoms and complications.

**Keywords:** Hypothyroidism, Hashimoto Disease, Pericardial Effusion, Cardiac Tamponade, Myxedema, Echocardiography.

### Highlights

- Identifying patients with electrocardiographic signs of tamponade, such as electrical alternation, low voltage, added to bradycardia, and a chest X-ray with cardiomegaly, should make us think of hypothyroidism as an underlying etiology.
- Due to prevalence, we must always rule out other etiologies, but an adequate physical examination and clinical judgment will lead us early to the most probable diagnosis with interventions that have an impact on morbidity and mortality.
- Due to prevalence, it should always rule out other etiologies; nevertheless, an adequate physical examination and clinical judgment will lead the process earlier to the most probable diagnosis with interventions that may have an impact on morbidity and mortality.

### Introducción

Los síntomas que caracterizan al hipotiroidismo primario (HP) son resultado de las bajas demandas metabólicas a nivel sistémico. Sus manifestaciones cardiovasculares incluyen bradicardia, hipertensión diastólica, presión de pulso estrecha, bloqueos auriculoventriculares, bajo voltaje en el electrocardiograma (ECG) y el derrame pericárdico (DP)(1). La contractilidad cardíaca reducida, resulta aún competente para mantener la perfusión sistémica ante un metabolismo basal enlentecido(2). La ecocardiografía puede confirmar el volumen de un DP leve a moderado hasta en un tercio de los pacientes (3-37 %) cuando el HP se diagnostica tempranamente (3,4), siendo pocos los casos que progresarán a un derrame severo cuya instauración dependerá de la expansión pericárdica(5). Los grandes DP y el taponamiento cardíaco (TC), se consideran infrecuentes dentro del curso habitual del HP(6).

Se reporta el caso de un paciente con hipotiroidismo quien debuta con manifestaciones de falla cardíaca y taponamiento cardíaco por gran DP, para destacar la importancia del reconocimiento precoz de las manifestaciones cardiovasculares del hipotiroidismo, ya sean clínicas o por medio de ayudas diagnósticas.

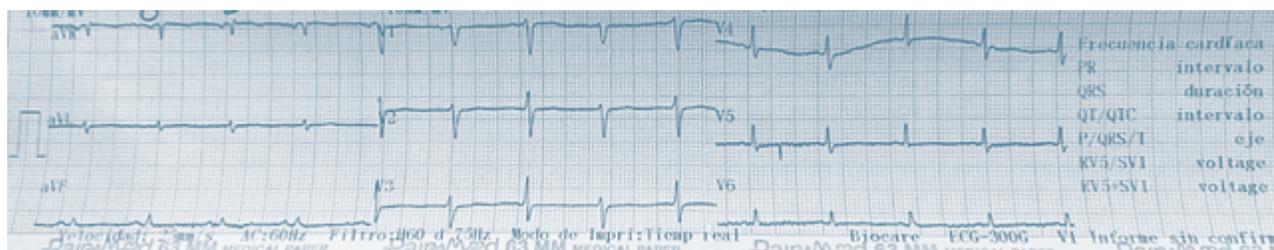
### Presentación del caso

Paciente masculino de 41 años sin comorbilidad cardiovascular conocida, ni historia familiar de hipotiroidismo, quien presentó cuadro clínico de 6 meses de evolución con edema progresivo de inició facial, posteriormente de extremidades, asociado a disnea de moderados esfuerzos. En las últimas 2 semanas presentó tos y deterioro de su clase funcional hasta disnea en reposo, sumado a nicturia, disnea paroxística nocturna y ortopnea.

En urgencias, refirió episodio de lipotimia reciente. Al examen físico se encontró con signos vitales: tensión arterial: 150/100 mmHg, frecuencia cardíaca: 90 latidos/min, frecuencia respiratoria: 21 respiraciones/min, temperatura axilar: 36.5°C, saturación de O<sub>2</sub>:98 % al aire ambiente, índice de masa corporal 31.4 kg/m<sup>2</sup>; edema periorbitario, facies abotagada, ingurgitación yugular a 45° con estimación de 10 cm de H<sub>2</sub>O por método de Lewis; ruidos cardíacos velados, sin pulso paradójico, abdomen sin masas palpables; edema duro en las 4 extremidades con signo de Godet positivo grado III. Bradipsíquico y bradilátrico, con disfonía, y reflejos miotendinosos conservados. Ante la impresión clínica de un síndrome edematoso de etiología no clara se inició tratamiento sintomático con antihipertensivo oral,

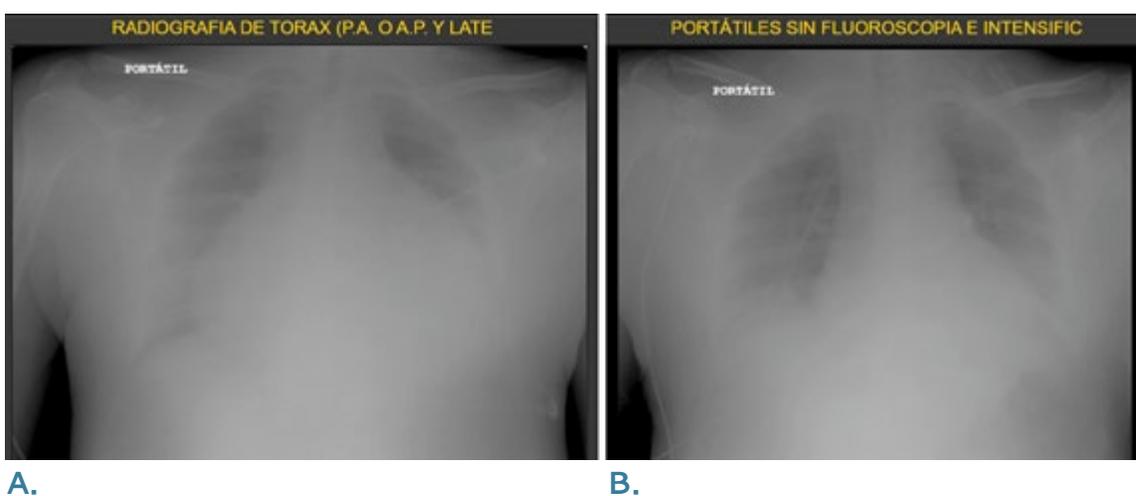
diuréticos y se solicitaron paraclínicos dirigidos a la evaluación etiológica.

Por clínica de disnea y edemas, se realizó ECG con trazado en ritmo sinusal, bajo voltaje y alternancia eléctrica (figura 1). La radiografía de tórax (figura 2), mostró cardiomegalia severa lo que, junto a los hallazgos clínicos y del ECG, motivó la realización de un ecocardiograma transtorácico (figura 3). El estudio corroboró la presencia de DP global con signos de taponamiento cardíaco por colapso diastólico de cavidades derechas que incitó a una rápida intervención con pericardiocentesis guiada por imagen. Posteriormente, se colocó catéter de drenaje vía subcostal dejándose in situ en el espacio pericárdico y consiguiéndose la mejoría clínica y hemodinámica tras un drenaje de 2620ml de líquido pericárdico amarillento.



**Figura 1.** Electrocardiograma en ritmo sinusal, con bajo voltaje y alternancia eléctrica, 03 de mayo de 2022

**Fuente:** los autores.



**A.**

**B.**

**Figura 2. A.** Imagen en forma de bota de la silueta cardíaca, borramiento de los ángulos costofrénicos (3 de mayo de 2022); **B.** Control posterior a ventana pericárdica (3 de mayo de 2022)

**Fuente:** los autores.



**Figura 3.** Derrame pericárdico masivo evidenciado por ecocardiografía 2D, alteración en la relajación del ventrículo izquierdo con válvula mitral bicúspide e inversión de las ondas e/a, función sistólica del VI preservada, derrame pericárdico global casi llegando al taponamiento (03 de mayo de 2022)

**Fuente:** los autores.

El hemograma y la química sanguínea evidenciaron anemia leve de volúmenes normales, troponina negativa, aminotransferasas elevadas, creatinina aumentada para una tasa de filtrado glomerular de 56 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Además, hemoglobina A1C en rango de diabetes (8.4 %), perfil lipídico normal, uroanálisis con proteinuria, pero con proteínas en orina de 24 horas dentro de la normalidad, proteínas séricas totales en valor normal con inversión del patrón albúmina/globulina, complemento C3 disminuido y elevación de la fosfatasa alcalina y la GGT con ecografía abdominal total que reportó esteatosis hepática leve (tabla 1).

Como medida definitiva, se realizó ventana pericárdica por toracoscopia con toma muestras para patología y laboratorio. Los resultados mostraron un líquido pericárdico y pleural

asépticos, adenosin deaminasa y Ziehl-Neelsen negativo para BAAR, hongos u otros gérmenes. Otras causas de DP fueron descartadas incluyendo malignidad a través del reporte citológico. Se recibió reporte de hormona estimulante de la tiroides (TSH) elevada (> 75 uUI/ml valores de referencia: 0.4-4 uUI/ml), tiroxina libre (T4L) suprimida (0.37 ng/dl valores de referencia: 0.8-1.9 ng/dl). Con estos datos se prescribió levotiroxina 200 mcg vía oral diario.

La evolución postquirúrgica del paciente fue favorable con drenaje completo del líquido pleural y pericárdico luego de 5 días de seguimiento en unidad de cuidados intensivos. Un control radiográfico confirmó el retorno de la silueta cardiaca a la normalidad, y la histopatología del saco pericárdico y la pleura describió tejido fibroconectivo sin proceso infeccioso.

**Tabla 1.** Resumen de laboratorios y estudio de imágenes realizados

Pruebas diagnósticas/ imágenes	Resultados:
<b>Hemograma y química sanguínea</b>	Hemoglobina: 10.3 g/dl, hematocrito: 34.2%, VCM: 99.4, leucocitos: 4.610/mm <sup>3</sup> neutrófilos: 2350 mm <sup>3</sup> , linfocitos: 1570/mm <sup>3</sup> , plaquetas: 205.000/mm <sup>3</sup> , PCR: 1.5 mg/dl, AST: 305 u/L, ALT 267 u/L, bilirrubina total: 1.3 mg/dl, bilirrubina directa: 0.4 mg/dl, fosfatasa alcalina 312 U/L, GGT: 92 U/L, , proteínas totales: 8.7 g/dl, albúmina: 3.9 g/dl, globulina 4.8 g/dl, sodio: 134 mEq/L, potasio: 3.8 mEq/L, glucemia: 78 mg/dl, colesterol total: 160 mg/dl, colesterol LDL: 98 mg/dl, colesterol HDL 41 mg/dl, triglicéridos: 106 mg/dl, TSH: > 75 uUI/ml, T3L: 1.69 pg/ml, T4L: 0.37 ng/dl. C3: 47 mg/dl, C4: 23 mg/dl.
<b>Proteínas en orina de 24 horas</b>	41 mg en 2.5 l de muestra de orina.
<b>Serología</b>	Anti VHC: negativo, VDRL no reactivo, HIV negativo, HbsAg: negativo.
<b>Líquido pericárdico</b>	Color amarillo, pH: 9, glucosa 71 mg/dl, proteínas totales 8.4 g/l, albúmina: 5.2 g/dl, LDH: 312 UI/L. Hematíes: 2000/mm <sup>3</sup> , frescos: 100%, ADA: 58 U/L, ZN: negativo, Gram y cultivo (-).
<b>Anticuerpos séricos</b>	Ac. Anti-tiroglobulina: 505 UI/ml (valores de referencia: 0-40 UI/mL), Ac. Anti-peroxidasa: 273 UI/ml (valores de referencia: hasta 35 UI/mL)
<b>Ecografía de tiroides</b>	Ecogenicidad disminuida, ecotextura heterogénea difusa por patrón moteado sin lesiones sólidas o quísticas. Análisis Doppler con distribución vascular y velocidad normal. Hallazgos compatibles con tiroiditis autoinmune.

**Fuente:** elaboración propia.

Por lo anterior, se confirmó un hipotiroidismo grave con datos de mixedema con score de Popoveniuc con probabilidad de 45/60 puntos. Se realizó ecografía tiroidea con hallazgos sugestivos de tiroiditis crónica autoinmune y anticuerpos antitiroglobulinas y antiperoxidasa tiroidea

positivos. El paciente con resolución de sus síntomas se egresó con prescripción de hormona tiroidea, antihipertensivos, antidiabéticos orales, cambios de estilo de vida, seguimiento por nutrición y especialidades para el control de sus patologías de reciente diagnóstico.

## Discusión

Las causas de la disnea en el paciente que consulta a urgencias son innumerables. La anamnesis y los hallazgos semiológicos durante la evaluación clínica son el punto de partida para su estudio. Dentro de esas causas, los trastornos del pericardio como el DP pueden ocasionar disnea dentro de sus manifestaciones clínicas, simulando cuadros de insuficiencia cardiaca de otros orígenes. La presencia de DP grave con signos de taponamiento cardíaco es una emergencia médica y amerita ser tratada como tal, a la vez que se indaga su posible etiología. En relación al hipotiroidismo y la disnea de origen cardíaco, esta tiene un sustento en cuya base confluyen varios aspectos fisiopatológicos como: la alteración de la relajación, que genera disfunción diastólica (7); la integridad del gradiente coloidal en el espacio virtual pericárdico (explicado por el hipotético incremento de la permeabilidad vascular a la albumina), y por último la disminución del drenaje linfático, que favorece el acumulo de líquido en el espacio pericárdico (2). Siendo el HP una enfermedad con una prevalencia estimada en 1-2 % dependiendo de la definición y la población estudiada, no podría menospreciarse como una etiología del derrame pericárdico, aunque los casos que llegan a cursar con taponamiento cardíaco son muchos menos. Es así como, considerando la presentación insidiosa del HP, suele desestimarse como etiología de un DP severo. En ese sentido, elementos clínicos y paraclínicos que nos ayuden a discernir la etiología mucho antes de obtener muestras del líquido pericárdico han sido previamente estudiados. (2). El ECG se ha evaluado en múltiples series y revisiones sistemáticas de pacientes con HP, donde se ha examinado la correlación entre el bajo voltaje y la presencia de derrame pericárdico (10). En una cohorte de 64 pacientes con HP, el 38 % tenía derrame pericárdico y el 25 % tuvo hallazgos compatibles con bajo voltaje en el ECG. La frecuencia de DP fue mayor en quienes tuvieron niveles bajos de T4L y albúmina sérica, en comparación con quienes tuvieron valores más altos, mientras que la atenuación del voltaje en el ECG no logro demostrar una asociación con el DP (11).

Imágenes como la radiografía de tórax puede identificar cardiomegalia cuyo origen puede ser un DP, u otro tipo de cardiopatía, o su concurrencia, por lo que su correlación no es superior al 30 % con el ecocardiograma en el diagnóstico de DP, siendo este último el estudio de elección para las enfermedades del pericardio (12), incluyendo al DP.

El paciente tenía las clásicas alteraciones en el ECG de bajo voltaje y alternancia eléctrica como manifestaciones de taponamiento cardíaco, que, de acompañarse con bradicardia, orientaría más a la etiología de hipotiroidismo. Los hallazgos clínicos, el electrocardiograma, sumado a la radiografía de tórax, sugirió un gran derrame pericárdico, lo que se corroboró mediante la ecocardiografía.

Debido a la alta mortalidad del coma mixedematoso, situación en donde el DP es usual, se puede hacer uso de sistemas de estratificación como el descrito por Popoveniuc et al (13), con el fin de lograr un diagnóstico temprano y con ello el inicio oportuno de suplencia de hormona tiroidea para evitar desenlaces adversos. Los casos en donde se hace necesario el uso de intervenciones como la pericardiocentesis son infrecuentes, y es indispensable un alto grado de sospecha ante la gran cantidad de diagnósticos diferenciales que incluyen: infecciones bacterianas, virales, parasitarias y por micobacterias, neoplasias, enfermedades autoinmunes, el hipopituitarismo, y la hipofosfatemia, varias de ellas con una mayor incidencia en nuestro medio comparado con el HP.

## Conclusiones

El HP sigue siendo una enfermedad con complicaciones mayores, con etiologías diferentes de acuerdo con la zona geográfica, dependiendo de la carencia o no de yodo elemental. La identificación de individuos con factores de riesgo para HP, su diagnóstico y tratamiento impactan positivamente en la reducción de síntomas y complicaciones. Ante un DP, los antecedentes, hallazgos clínicos sugestivos de HP, y ayudas diagnósticas racionalmente utilizadas permitirán un diagnóstico etiológico oportuno y el tratamiento aún en estadios avanzados, de tal manera, que resulte en una disminución de complicaciones

graves como el taponamiento cardíaco y choque obstructivo subsecuente.

### Contribuciones de los autores

Esaú Del Cristo Álvarez Lora: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original), Revisión, edición del manuscrito final y correcciones del arbitraje; Luis Gabriel Salgado Montiel: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original), Revisión, edición del manuscrito final y correcciones del arbitraje; Loraine De Jesús Quintana Pájaro: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original); Carlos Alberto Martelo Herazo: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original); Oscar Giovanni Iglesias Jiménez: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original).

### Declaración de fuentes de financiación

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

### Conflictos de interés

Los autores no tienen conflicto de interés en la escritura o publicación de este artículo.

### Implicaciones éticas

En el desarrollo de este caso se obtienen los consentimientos informados para el uso del historial clínico y el uso de imágenes.

### Referencias

- [1] Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 may. 19;8:30. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
- [2] Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart*. 2019;105:1027–1033. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314528>
- [3] Kabadi UM, Kumar SP. Pericardial effusion in primary hypothyroidism. *Am Heart J*. 1990 dec.;120(6):part.1;1393–395. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90253-T](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90253-T)
- [4] Chahine J, Jedeon Z, Chang KY, Jellis CL. Pericardial Manifestations of Thyroid Diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2022 aug.;24(8):893–904. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01711-7>
- [5] Tissot C, Phelps CM, da Cruz EM, Miyamoto SD. Pericardial Diseases. In: Munoz, R., Morell, V., da Cruz, E., Vetterly, C., da Silva, J. (eds). *Critical Care of Children with Heart Disease*. Cham: Springer; 2020.p.503–522. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21870-6\\_45](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21870-6_45)
- [6] Cohen R, Loarte P, Opris S, Mirrer B, Cohen R, Loarte P, et al. Cardiac tamponade as the initial manifestation of severe hypothyroidism: A case report. *World J Cardiovasc*. 2012 oct. 30;2(4):321–325. <https://doi.org/10.4236/wjcd.2012.24051>
- [7] Nusier M, Shah AK, Dhalla NS. Structure-Function Relationships and Modifications of Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-transport. *Physiol. Res*. 2021; 70(Supl.4):s443–s470. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934805>
- [8] Ates I, Kaplan M, Yilmaz N. Newly diagnosed primary hypothyroidism applicant with massive pericardial effusion and acute renal failure. *Endocr Regul*. 2016 jan.;50(1)24–26. <https://doi.org/10.1515/enr-2016-0005>
- [9] Kaur H, Chakwop Ngassa H, Elmenawi KA, Anil V, Gosal H, Mohammed L. Hypothyroidism-Related Cardiac Tamponade. *Cureus*. 2021 oct. 10;13(10):e18611. <https://doi.org/10.7759/cureus.18611>
- [10] Roy CL, Minor MA, Brookhart MA, Choudhry NK. Does This Patient With a Pericardial Effusion Have Cardiac Tamponade? *JAMA*. 2007 apr. 25;297(16):1810–1818. <https://doi.org/10.7759/cureus.18611>

- [11] Yamanaka S, Kumon Y, Matsumura Y, Kamioka M, Takeuchi H, Sugiura T. Link between Pericardial Effusion and Attenuation of QRS Voltage in Patients with Hypothyroidism. *Cardiology*. 2010 jun.;116(1):32–36. <https://doi.org/10.1159/000313464>
- [12] Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American society of echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: Endorsed by the society for cardiovascular magnetic resonance and society of cardiovascular computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 sep.;26(9):965–1012.e15. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.023>
- [13] Popoveniuc G, Chandra T, Sud A, Sharma M, Blackman MR, Burman KD, et al. A Diagnostic Scoring System for Myxedema Coma. *Endocr Pract* 2014 aug.;20(8):808–817. <https://doi.org/10.4158/EP13460.OR>



# CONOCE LAS RAZONES POR LAS CUALES NO SE USAN HORMONAS

en la alimentación de los pollos



1.



## NO EXISTEN HORMONAS DE CRECIMIENTO PARA AVES:

Como las hormonas de crecimiento no se producen de manera comercial, su costo sería tan alto que incluso superaría el mismo valor del ave.

2.



## LA ADMINISTRACIÓN DE HORMONAS ES EXTREMADAMENTE DIFÍCIL:

Los pollos tendrían que ser inyectados por vía intravenosa, lo cual sería una tarea descomunal, si se tiene en cuenta que una granja mediana en Colombia maneja una población de 30 millones de pollos al año.

3.



## SE REQUIERE ESFUERZO FÍSICO PARA AUMENTAR LA MASA MUSCULAR:

El empleo de esteroides anabólicos para conseguir mayor masa muscular en los pollos es un imposible, pues las aves tendrían que hacer ejercicio para conseguir el efecto deseado.

4.



## SIMPLEMENTE NO SON NECESARIAS:

El rápido crecimiento del pollo ocurre porque los procesos de cría y engorde toman menos tiempo, gracias al trabajo de mejoramiento de razas.

5.



## NO SON EFECTIVAS:

La administración de hormonas no hace crecer las aves. Además, éstas no podrían ser asimiladas por las aves en un periodo de vida tan corto (42 a 45 días).

6.



## PODRÍAN TENER UN IMPACTO NEGATIVO:

El suministro de hormonas es contraproducente, ya que podrían representar un peligro para la salud de las aves.



## Caso clínico

# Prolactinoma asociada a hiperaldosteronismo primario: ¿existe una relación entre ambas entidades?

María Carolina Fragozo-Ramos <sup>1</sup>, Laura V. Gómez-Galvis <sup>2</sup>, Valeria Gómez-Sierra <sup>2</sup>,  
Alejandro Román-González <sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología y Metabolismo,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia  
<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia  
<sup>3</sup>Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología Clínica  
y Metabolismo, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Fragozo-Ramos MC, Gómez-Galvis LV, Gómez-Sierra V, Román-González A. Prolactinoma asociada a hiperaldosteronismo primario: ¿existe una relación entre ambas entidades? Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e831. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.831>

Recibido: 31/Octubre/2022

Aceptado: 25/Julio/2023

Publicado: 25/Agosto/2023

## Resumen

**Introducción:** los prolactinomas son el tipo más común de tumor hipofisario, donde los pacientes con prolactinomas presentan signos y síntomas de hipogonadismo y galactorrea. Por su parte, el aldosteronismo primario (AP) es una causa infradiagnosticada de hipertensión, caracterizada por una secreción autónoma de aldosterona. La concomitancia de estos dos síndromes ha sido reportada con poca frecuencia en la literatura.

**Objetivo:** presentar un caso de coexistencia de prolactinoma-AP con el fin de destacar la ocurrencia conjunta de ambas entidades y exponer el potencial vínculo fisiopatológico entre la hiperprolactinemia/prolactinoma y el AP.

**Presentación del caso:** mujer de 38 años con historia de varios años de oligomenorrea sin galactorrea. Bioquímica inicial con hiperprolactinemia y resonancia magnética de silla turca que reveló un prolactinoma. Durante el seguimiento, la paciente cursa con hipertensión arterial de difícil control, por lo que se exploró una causa secundaria que reveló un ratio aldosterona/actividad de renina plasmática de 232 ng/dl/ng/ml/h en presencia de un adenoma suprarrenal izquierdo de 10 mm, lo que confirmó el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

**Discusión y conclusión:** la coexistencia de estos dos hallazgos es una condición raramente descrita en la literatura y se plantea la hipótesis de que las concentraciones elevadas de PRL podrían desempeñar un papel en la patogénesis del AP en pacientes que no forman parte del síndrome genético de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1 por sus siglas en inglés).

**Palabras clave:** prolactinoma, hiperprolactinemia, hipertensión, hiperaldosteronismo, adenoma, adrenalectomía.

## Destacados

- La coexistencia de prolactinomas e hiperaldosteronismo es una condición rara, no obstante, su ocurrencia simultánea ha motivado la búsqueda de un posible vínculo fisiopatológico.
- La expresión del gen receptor de prolactina está significativamente regulada al alta en los adenomas productores de aldosterona en comparación con las glándulas suprarrenales normales.
- Se ha propuesto que en los adenomas suprarrenales una mayor sensibilidad a la prolactina incrementa la expresión de aldosterona sintasa con el subsecuente incremento en la producción de aldosterona.
- Se debe realizar un análisis genético en busca de genes ligados a tumores endocrinos e hipertensión endocrina ante la presencia de hiperaldosteronismo y prolactinoma coexistente.

 **Correspondencia:** María Carolina Fragozo Ramos, calle 64 #51D-154, Hospital San Vicente Fundación, sección de Endocrinología Clínica y Metabolismo, Medellín, Colombia. Correo-e: [carolina.fragozo@udea.edu.co](mailto:carolina.fragozo@udea.edu.co)

## Prolactinoma associated with Primary Hyperaldosteronism: ¿Is there a connection between the two entities?

### Abstract

**Background:** Prolactinomas are the most common type of pituitary tumor. Patients with prolactinomas present with signs and symptoms of hypogonadism and galactorrhea. Primary aldosteronism (PA) is an underdiagnosed cause of hypertension, characterized by autonomous aldosterone secretion. The concomitance of these two syndromes has been infrequently reported in the literature.

**Purpose:** To present a case of prolactinoma-PA coexistence in order to highlight the co-occurrence of both entities and to expose the potential pathophysiological link between hyperprolactinemia/prolactinoma and PA.

**Case presentation:** 38-year-old woman with a history of several years of oligomenorrhea without galactorrhea. Initial biochemistry with hyperprolactinemia and MRI of the sellar region revealed a prolactinoma. During follow-up, the patient had hypertension that was difficult to control, a secondary cause was explored, which revealed an aldosterone/plasma renin activity ratio of 232 ng/dL/ng/mL/h in presence of a 10 mm left adrenal adenoma, these findings confirmed the diagnosis of primary hyperaldosteronism.

**Discussion and conclusion:** The coexistence of these two findings is a condition rarely described in the literature, and it is hypothesized that elevated PRL concentrations could play a role in the pathogenesis of PA in patients who are not part of the Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) genetic syndrome.

**Keywords:** Prolactinoma, Hyperprolactinemia, Hypertension, Hyperaldosteronism, Adenoma, Adrenalectomy.

### Highlights

- The coexistence of prolactinomas and hyperaldosteronism is a rare condition. However, their simultaneous occurrence has motivated the search for a possible pathophysiological link.
- Prolactin receptor gene expression is significantly up-regulated in aldosterone-producing adenomas compared to normal adrenal glands.
- It has been proposed that in adrenal adenomas, increased sensitivity to prolactin increases aldosterone synthase expression with a subsequent increase in aldosterone production.
- Genetic analysis for genes linked to endocrine tumors and endocrine hypertension should be performed in the presence of hyperaldosteronism and coexistent prolactinoma.

### Introducción

El aldosteronismo primario (AP) es una causa común de hipertensión arterial secundaria con una prevalencia de hasta un 30% entre los pacientes con hipertensión resistente (1). Las estimaciones sobre la prevalencia varían entre 5% y 13% y las principales causas de esta entidad son la hiperplasia idiopática (60% - 70%) y el adenoma unilateral productor de aldosterona (30% - 40%) (2), aunque algunas causas menos comunes incluyen los carcinomas adrenocorticales, causas genéticas y tumores ectópicos productores de aldosterona (3, 4).

El AP consiste en una producción excesiva de aldosterona por las glándulas adrenales de manera independiente de la renina, donde los altos niveles de aldosterona conducen a un aumento de la actividad de las bombas de sodio-potasio en los túbulos colectores corticales de la nefrona, lo que a su vez conlleva a la retención

de sodio y la pérdida de potasio, ello explica la manifestación clínica más común: la hipertensión. Los pacientes que se someten a una evaluación de la hipertensión rara vez son examinados para detectar AP, por lo tanto, es una entidad que permanece infradiagnosticada (1, 5).

Por su parte, el prolactinoma es una de las principales causas de hiperprolactinemia que representa aproximadamente el 40% de todos los adenomas hipofisarios, siendo el subtipo más común de tumor hipofisario (6). La prevalencia estimada es de 25 por cada 100.000 a 63 por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 2 a 5 nuevos casos por cada 100.000 personas por año. Su diagnóstico es más frecuente en mujeres, posiblemente porque las manifestaciones clínicas son más evidentes, además, esta diferencia entre hombres y mujeres se iguala luego de los 50 años (6). La hiperprolactinemia interfiere con la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh por sus siglas en inglés)

que a su vez inhibe la secreción de la hormona luteinizante (LH por sus siglas en inglés) y el folículo estimulante (FSH por sus siglas en inglés). En consecuencia, se producen signos y síntomas de hipogonadismo, galactorrea e infertilidad, no obstante, los macroprolactinomas y los prolactinomas gigantes cursan además con signos y síntomas compresivos derivados de su efecto de masa, donde los defectos del campo visual debidos a la compresión quiasmática dependen de la extensión supraselar. Se relaciona entonces que la cefalea es un síntoma frecuente y puede ocurrir como la principal manifestación clínica (6, 7).

Los tumores hipofisarios, incluyendo los prolactinomas, son en su mayoría esporádicos, pero algunos hacen parte de síndromes familiares como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1 por sus siglas en inglés), el cual es un síndrome caracterizado por la asociación mayoritaria de tumores en paratiroides, hipófisis anterior y tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático o el complejo de Carney (gen PRKAR1A), el cual se caracteriza por la presencia de mixomas en diferentes localizaciones, hiperpigmentación cutánea e hiperactividad endocrina (8-10). Adicionalmente, se deben considerar estudios genéticos en pacientes con prolactinomas con asociación de otras neoplasias endocrinas, además de antecedentes familiares, inicio en edades tempranas o formas agresivas (8).

La presencia de prolactinomas en asociación simultánea con AP ha sido escasamente reportada en la literatura, sin embargo, llama la atención el número recurrente de casos con prolactinoma-AP concurrente (11-13). A continuación, se presenta un caso infrecuente de prolactinoma-AP coexistente con el objetivo de destacar la ocurrencia conjunta de ambas entidades y exponer, según la evidencia actual disponible, el potencial vínculo fisiopatológico entre la hiperprolactinemia/prolactinoma y el AP.

### Presentación del caso

Mujer de 38 años quien acude a la consulta externa del Hospital San Vicente Fundación (Medellín, Colombia) por historia de varios años de oligomenorrea. La paciente relató como único antecedente de importancia hipertensión arterial

en manejo para ese momento con losartán de 100 mg/HCTZ por 25 mg cada día, nifedipina de 30 mg cada 12 horas y carvedilol de 6,25 mg cada día desde hace un año, negaba ingesta de otros fármacos, tabaquismo o consumo de alcohol. Historia familiar de padre con HTA. El examen físico se realizó sin hallazgos sobresalientes y se solicitaron paraclínicos por oligomenorrea en los que se evidenció una prolactina (PRL) elevada de 214 ng/mL, estradiol de 13 pg/mL con hormona estimulante del folículo (FSH) en 4,72 mUI/ml, hormona luteinizante (LH) de 12,40 mUI/ml, hormona estimulante del tiroides (TSH) normal y gonadotropina coriónica humana beta (b-HCG) negativa (tabla 1).

El hallazgo descrito de hiperprolactinemia en el contexto clínico de la paciente y al haber descartado hiperprolactinemia de causa fisiológica o farmacológica motivó la realización de una resonancia nuclear magnética (RMN) de silla turca, lo que reveló un tumor hipofisario con un tamaño de 9 mm. Con base en estos hallazgos, se realizó el diagnóstico de prolactinoma y se inició tratamiento con agonista dopaminérgico (cabergolina de 0,25 mg martes y jueves). En el seguimiento, la paciente retomó ciclos menstruales regulares, negaba galactorrea, cefalea, trastornos visuales u otros síntomas y los niveles de PRL fueron progresivamente más bajos (99-72 ng/ml); no obstante, cursó con hipertensión de difícil control pese al manejo con múltiples fármacos a dosis altas. Relataba cifras tensionales en casa superiores a 160/100 mmHg y negaba falta de adherencia a la terapia. Por lo anterior, se solicitaron estudios para hipertensión de origen endocrino que mostraron un cortisol libre en orina de 24 horas en rango normal, metanefrinas libres en plasma negativas y una actividad de renina plasmática (PRA por sus siglas en inglés) de 0,1 ng/ml/hora, aldosterona plasmática de 23,2 ng/dl para una relación aldosterona/PRA de 232 ng/dl/ng/ml/h (tabla 1), por lo que se sospechó de un AP. No se hizo prueba confirmatoria con test de solución salina por la presencia de renina suprimida, aldosterona mayor de 20 ng/dL e historia previa de hipocalcemia espontánea, en cambio, se realizó una tomografía suprarrenal que reveló un adenoma suprarrenal izquierdo de 10 mm que reafirmó el diagnóstico de AP.

La paciente fue llevada a manejo quirúrgico (adrenalectomía izquierda) sin lograrse remisión completa de la HTA, no obstante, se logró una reducción de la carga farmacológica con suspensión de carvedilol y nifedipina con un adecuado control de las cifras tensionales. La actividad de renina de control demostró normalización con un valor de 5,4 ng/ml/hora y la paciente continuó el tratamiento con

cabergolina de 0,5 mg dos veces por semana y como antihipertensivo se usó la espironolactona de 100 mg cada día y losartán de 50 mg cada 12 horas. Durante el seguimiento y al momento de escribir el presente informe, la paciente se encontraba en buen estado general, con ciclos menstruales regulares y cifras tensionales en meta, a la espera de resonancia de silla turca de control.

**Tabla 1.** Paraclínicos de la paciente

	<b>Resultados</b>	<b>Unidades</b>
PRL inicial (3,2-29,12)	214	ng/ml
Estradiol (20-150)	13	pg/ml
FSH (1,4-9,9)	4,72	mUI/ml
LH (2-10)	12,40	mUI/ml
TSH (0,5-4,94)	1,68	UI/ml
Beta-HCG	Negativo	-
Cortisol libre en 24 horas (12-103)	14	µg/24 horas
Metanefrinas libres en plasma	Negativo	-
PRA	0,1	ng/ml/hora
Aldosterona	23,2	ng/ml
Relación aldosterona/PRA	232	ng/dl/ng/ml/h

**Notas aclaratorias:** PRL: prolactina; FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante; TSH: hormona estimulante de tiroides; Beta-HCG: gonadotropina coriónica humana; PRA: Plasma renin activity [actividad de renina plasmática].

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

Presentamos el caso de una mujer adulta de 38 años con diagnóstico de prolactinoma y AP, donde la coexistencia entre ambas entidades ya ha sido descrita en la literatura, pero sigue siendo una condición raramente reportada (11-14).

La PRL es una hormona peptídica producida por los lactotopos de la hipófisis y su función principal radica en la estimulación de la lactancia, de ahí la naturaleza de su nombre, mientras que el control de la secreción de la PRL está dado por estímulos inhibitorios de la dopamina (7). Por su parte, la hiperprolactinemia puede deberse a diversas situaciones fisiológicas y patológicas, así como a múltiples fármacos que alteran la producción, el transporte o la acción de la dopamina (15). De igual forma, se han postulado otros factores promotores de la hormona como la oxitocina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la angiotensina II, el neuropéptido Y (NPY), la galanina, la sustancia P, péptidos similares a la bombesina y la neurotensina (16). Como en el caso descrito, los prolactinomas son la principal causa de hiperprolactinemia patológica, en este escenario el tratamiento farmacológico es necesario para restaurar fertilidad y controlar la galactorrea (17).

La PRL posee diferentes isoformas con funciones biológicas independientes y la principal isoforma es la de 23 kDa, la cual actúa a través del receptor de prolactina (R-PRL), que es un miembro de la superfamilia de citoquinas hematopoyéticas y cuyo mecanismo de activación aún no ha sido descifrado, en tanto que la isoforma de 16 kDa de la PRL es un producto de escisión de la hormona nativa, que ha recibido especial atención como resultado de sus efectos inhibidores recientemente descritos sobre la angiogénesis (16). Modelos animales han proporcionado información sobre una gama de funciones previamente desconocidas de la PRL y su receptor, donde la evidencia indica que esta hormona tiene un rol en la diferenciación de los islotes pancreáticos, la modulación inmunológica, el control de los adipocitos y, por supuesto, la reproducción (18).

Por su parte, el AP es una de las formas potencialmente curables de hipertensión arterial. En estos casos, la hipertensión se debe

a la acción de la aldosterona a nivel renal que conduce a un aumento de la retención de sodio y agua, un aumento del volumen intravascular y un incremento secundario de la presión arterial (19). El AP se reconoce por la triada clásica de hipertensión arterial, hipocalemia y alcalosis metabólica, no obstante, la extensa mayoría de los pacientes se presentarán sin esta triada clásica e incluso con normotensión, por lo que se requiere un alto grado de sospecha para la tamización del AP en este último subgrupo de sujetos (19, 20).

Para su diagnóstico, se requiere la realización de una prueba de tamizaje (todos los pacientes con hipertensión deberían ser testeados al menos una vez) que consiste en el cálculo de la relación aldosterona/PRA  $> 30$  ng/ml/ng/ml/hora (21), donde la lista de fármacos y hormonas capaces de afectar el eje renina-angiotensina-aldosterona es extensa. Los antagonistas del receptor de mineralocorticoide (ARM por sus siglas en inglés, [espironolactona y eplerenona]) alteran las concentraciones de aldosterona y la actividad de renina plasmática, los bloqueadores alfa y los antiinflamatorios no esteroideos pueden producir falsos positivos, afectando la especificidad de la prueba en tanto que los inhibidores de la angiotensina (IECA por sus siglas en inglés) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II por sus siglas en inglés) pueden producir falsos negativos al elevar los valores de renina en algunos pacientes (22), no obstante, en la actualidad no es prerrequisito la suspensión previa del tratamiento antihipertensivo o las modificaciones del mismo una vez que las pruebas puedan ser interpretadas correctamente en el contexto de la terapia que el paciente esté recibiendo. En el presente caso, un valor de PRA  $< 1,0$  ng/ml/h en una paciente que venía tomando un ARA II hizo posible el diagnóstico de hipertensión con renina baja y, por ende, de un posible AP (19, 22).

Los sujetos con sospecha de AP y prueba de tamizaje positiva deben ser sometidos a una prueba confirmatoria (21). La más utilizada en nuestro medio es el test de supresión con solución salina, pero en nuestro caso esta prueba de tamizaje no fue realizada por la presencia de historia previa de hipocalemia leve espontánea, renina suprimida y aldosterona mayor de 20 ng/ml (21, 23).

Una vez el AP esté confirmado, el algoritmo de manejo propone la realización de cateterismo bilateral de venas adrenales (AVS por sus siglas en inglés) para aquellos sujetos mayores de 35 años en los que la prevalencia que hiperplasia adrenal bilateral suele ser mayor (21), no obstante, este procedimiento es costoso, requiere considerables habilidades técnicas y no está disponible en todos los centros (24).

El estudio Spartacus, publicado en 2016, ha sido el único ensayo clínico publicado hasta el momento que asignó aleatoriamente a pacientes con AP a someterse a una TC suprarrenal versus AVS para determinar la presencia de un adenoma productor de aldosterona (con tratamiento posterior consistente en adrenalectomía) o hiperplasia suprarrenal bilateral (con tratamiento posterior con ARM). Para este estudio, el desenlace primario fue la intensidad del tratamiento farmacológico para obtener la tensión arterial objetivo tras un año de seguimiento y se concluyó que el tratamiento del AP basado en TC o AVS no mostró diferencias significativas en la intensidad de la medicación antihipertensiva ni en los beneficios clínicos para los pacientes después de un año de seguimiento (25). Por lo anterior, dichos hallazgos cuestionan la recomendación actual de realizar AVS de forma sistemática en todos los pacientes jóvenes con AP. Nuestra paciente no fue llevada a AVS por los inconvenientes técnicos que la prueba conlleva y por la poca experiencia que se tiene en nuestro medio. Adicionalmente, el hallazgo imagenológico parecía inequívoco en una paciente menor de 40 años con marcado exceso de aldosterona.

La coexistencia de hiperprolactinemia/prolactinoma y AP es una condición rara, no obstante, la ocurrencia de estas dos entidades de forma simultánea sumado a la amplia gama de funciones aún no descritas de la PRL ha motivado la búsqueda y estudio de su vínculo fisiopatológico. Además, estudios de inmunohistoquímica han demostrado que el R-PRL se expresa en las tres zonas de la corteza adrenal, lo que ha llevado a hipotetizar el posible rol causal de la hiperprolactinemia en el desarrollo de adenomas adrenales (26, 27).

En una serie de casos descrita por Williams *et al.* en 2015 (27) se identificaron

a siete pacientes con ambas condiciones. Una peculiaridad de esta serie, a diferencia de nuestro caso, fue la predominancia de pacientes con macroadenoma, comparativamente con un único caso de microadenoma. En este mismo estudio se incubaron células H295R adrenales con PRL de 100 nM, para luego determinar los niveles de expresión génica mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) en tiempo real y cuantificar la producción de aldosterona. Así, los resultados mostraron que la expresión del gen del R-PRL está significativamente regulada al alta en los adenomas productores de aldosterona en comparación con las glándulas suprarrenales normales. Además, en células H295R, la incubación con PRL resultó en un aumento de hasta 1,3 veces la expresión de CYP11B2 o aldosterona sintasa con el subsecuente incremento en la producción de aldosterona. Los autores proponen un posible mecanismo por el cual la zona glomerulosa se sensibiliza a la PRL y contribuye a la hiperplasia de la glándula suprarrenal observada en AP.

Por su parte, Jia *et al.* (13) reportaron dos pacientes con AP normotensivo. De manera similar a nuestro caso, el paciente 2 se asoció a la presencia concomitante de un prolactinoma y donde ninguno de estos pacientes tuvo hipertensión detectable en repetidas mediciones manuales, no obstante, en ambos pacientes se demostró un perfil bioquímico típico del AP con una PRA suprimida, una alta concentración de aldosterona en plasma y una relación aldosterona/PRA elevada. Como en el presente caso, la tomografía computarizada de la glándula suprarrenal evidenció un adenoma adrenal que posteriormente fue extirpado quirúrgicamente en ambos sujetos, logrando la corrección de las anomalías bioquímicas.

En otro caso, Ohara *et al.* (28) reportaron a una mujer japonesa de 35 años sin antecedentes de hipertensión, quien desarrolló hipertensión cinco días después de un parto normal. Los exámenes endocrinológicos indicaron AP y un tumor suprarrenal izquierdo de 1,4 cm. Los autores propusieron como posible mecanismo subyacente a la aparición de hipertensión secundaria a AP poco después del parto al aumento del nivel de PRL. La PRL se incrementó fisiológicamente de forma notable desde el primer trimestre hasta el

periodo posparto, lo que pudo haber precipitado el desarrollo HTA por el AP en ese caso.

Un caso similar al nuestro fue descrito por Parazzoli *et al.* (29), donde una paciente de 27 años de edad sufría de HTA y quejas de larga data de oligomenorrea. La investigación de la oligomenorrea mostró una hiperprolactinemia y se detectó un microadenoma en la glándula pituitaria, por lo que se inició una terapia con cabergolina con remisión de los síntomas y la normalización de la prolactina. En cribado de hipertensión secundaria se documentó una relación aldosterona-renina elevada, por lo tanto, se realizó una prueba de infusión salina que confirmó el diagnóstico de AP. Posteriormente, la tomografía computarizada del abdomen reveló un adenoma suprarrenal izquierdo de 14 mm de diámetro. La mujer fue adrenalectomizada, pero a diferencia de nuestra paciente logró remisión bioquímica y clínica. Un hallazgo novedoso en este caso fue el resultado del análisis genético que reveló una rara variante heterocigota c.782AOG (p. Lys261Arg) en el exón 8 del gen del gen KIF1B, clasificada como una variante de significado incierto. El análisis genético para la mutación KIF1B se extendió también al padre de la paciente y a su hermano. La mutación fue identificada en el padre que también padece HTA y a quien se le realizará cribado para AP.

Lo anterior resalta la importancia de realizar un análisis genético en busca de genes ligados a tumores e hipertensión endocrinos ante la presencia de AP y prolactinoma coexistente. Dicha asociación como manifestación del síndrome MEN1 ha sido descrita en el pasado (30, 31), por lo que se mantiene la duda de si nuestra paciente hace parte de esos casos, al tener en cuenta que no tiene antecedentes familiares con fenotipo MEN1, además de la ausencia de tumores paratiroideos y pancreáticos; no obstante, solo la profundización en estudios genéticos permitirá la exclusión definitiva de esta posibilidad.

Por último, el tratamiento de los pacientes con coexistencia de AP y prolactinoma no debe diferir del manejo de cada una de estas entidades de forma aislada. Como previamente se mencionó, en el caso de nuestra paciente no se logró remisión clínica de la hipertensión arterial, pero sí se logró

disminuir la carga de medicación antihipertensiva. Algunas de las características clínicas que se han relacionado con remisión bioquímica incompleta posterior a la adrenalectomía sin AVS son: mayor edad (> 50 años), mayor BMI (> 28,5) y cifras de presión arterial, tamaño del tumor (< 10 mm) y un valor normal de potasio (24). Nuestra paciente tenía un pobre control de cifras tensionales con uso concomitante de más de dos antihipertensivos, además de historia de hipertensión arterial esencial en familiar de primer grado (padre), lo que pudo haber socavado la posibilidad de curación. En este escenario, el tratamiento con antagonista de mineralocorticoides es de elección al tener como meta no solo el control de la presión arterial, sino también el restablecimiento de los valores de renina, dado que sujetos que persisten con ARP menor de 1 ng/ml/h presentan una mayor tasa de complicaciones cardiovasculares y metabólicas, así como una mayor mortalidad (32, 33).

## Conclusiones

La coexistencia de AP-prolactinoma es una condición raramente reportada en la literatura y se plantea la hipótesis de que las concentraciones elevadas de PRL podrían desempeñar un papel en la patogénesis del AP. Se deben continuar describiendo casos que se presenten con esta asociación infrecuente y profundizar en la realización de estudios genéticos, con el fin de aportar a la construcción de la evidencia sobre el posible vínculo entre estas dos entidades endocrinas.

## Contribución de los autores

María Carolina Fragozo-Ramos: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original), revisión, edición del manuscrito final y correcciones del arbitraje; Laura V. Gómez-Galvis: investigación, metodología y escritura (borrador original); Valeria Gómez-Sierra: investigación, metodología y escritura (borrador original); Alejandro Román-González: conceptualización, metodología, revisión y edición del manuscrito final.

## Declaración de fuentes de financiación

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

## Conflictos de interés

El autor Alejandro Román González declara que ha recibido recursos de investigación u honorarios como conferencista o integrante de comité científico de: Bayer, Ultragenyx, Amgen, Sanofi, Biotoscana, PTC, Recordati, ACE, Abbot, Novartis, Acopel, Valentech, Biosett, IglooLab, Pfizer, Ipsen, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Novo Nordisk, Neurobussines, Universidad de los Andes, Neuroeconomix y Universidad del Bosque. Los demás autores no tienen conflictos de interés por declarar con respecto a la escritura o publicación de este artículo.

## Implicaciones éticas

Los autores no declaran implicaciones éticas en el desarrollo o publicación del presente caso.

## Referencias

- [1] Vaidya A, Hundemer GL, Nanba K, Parksook WW, Brown JM. Primary Aldosteronism: State-of-the-Art Review. *Am J Hypertens.* 2022 dic. 8;35(12):967–88. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac079>
- [2] Young WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med.* 2019 febr.;285(2):126–48. <https://doi.org/10.1111/joim.12831>
- [3] Nakamura Y, Yamazaki Y, Felizola SJ, Ise K, Morimoto R, Satoh F, *et al.* Adrenocortical Carcinoma: Review of the Pathologic Features, Production of Adrenal Steroids, and Molecular Pathogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 jun.;44(2):399–410. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.007>
- [4] Jackson B, Valentine R, Wagner G. Primary Aldosteronism Due To a Malignant Ovarian Tumour. *Aust N Z J Med.* 1986 febr.;16(1):69–71. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1986.tb01123.x>
- [5] Hundemer GL, Vaidya A. Primary Aldosteronism Diagnosis and Management: A Clinical Approach. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 dic.;48(4):681–700. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.002>
- [6] 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). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- [7] Gregerson KA. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Knobil Neill's Physiol Reprod.* 2006;80(4):1703–26. <https://doi.org/10.1016/B978-012515400-0/50037-3>
- [8] Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol y Nutr.* 2013;60(6):308–19. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.005>
- [9] Carty DM, Harte R, Drummond RS, Ward R, Magid K, Collier D, *et al.* AIP variant causing familial prolactinoma. *Pituitary.* 2021;24(1):48–52. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01085-5>
- [10] Schernthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology.* 2016 febr. 1;103(1):18–31. <https://doi.org/10.1159/000371819>
- [11] Demura R, Naruse M, Isawa M, Onoda N, Naruse K, Yamakado M, *et al.* A patient with a prolactinoma associated with an aldosterone producing adrenal adenoma: Differences in dopaminergic regulation of PRL and aldosterone secretion. *Endocrinol Jpn.* 1992;39(2):169–76. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.39.169>

- [12] Holland OB, Gomez-Sanchez CE, Kem DC, Weinberger MH, Kramer NJ, Higgins JR. Evidence against prolactin stimulation of aldosterone in normal human subjects and patients with primary aldosteronism, including a patient with primary aldosteronism and a prolactin-producing pituitary microadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 nov.;45(5):1064-76. <https://doi.org/10.1210/jcem-45-5-1064>
- [13] Jia M, Yu H, Liu Z, He M, Zhong S, Xu X, *et al.* Normotensive presentation in primary aldosteronism: A report of two cases. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2021;22(1). <https://doi.org/10.1177/14703203211003780>
- [14] Demura M, Yoneda T, Karashima S, Higashikata T, Mabuchi H, Kawano M, *et al.* A possible new syndrome with double endocrine tumors in association with an unprecedented type of familial heart-hand syndrome: A Case report. *J Med Case Rep.* 2010;4(1). <https://doi.org/10.1186/1752-1947-4-347>
- [15] Petersenn S. Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats. *Pituitary.* 2020;23(1):9-15. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01024-z>
- [16] Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(1):3-16.
- [17] Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):42-50. <https://doi.org/10.1159/000495775>
- [18] Gorvin CM. The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. Diverse and emerging roles in pathophysiology. *J Clin Transl Endocrinol.* 2015;2(3):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2015.05.001>
- [19] Funes Hernandez M, Bhalla V. Underdiagnosis of Primary Aldosteronism: A Review of Screening and Detection. *Am J Kidney Dis.* 2023 mzo. 23. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.01.447>
- [20] Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH, *et al.* The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2017 nov. 7;167(9):630-41. <https://doi.org/10.7326/M17-0882>
- [21] 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 my.;101(5):1889-916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- [22] Turcu AF, Yang J, Vaidya A. Primary aldosteronism - a multidimensional syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 nov.;18(11):665-82. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00730-2>
- [23] Burrello J, Amongero M, Buffolo F, Sconfienza E, Forestiero V, Burrello A, *et al.* Development of a Prediction Score to Avoid Confirmatory Testing in Patients with Suspected Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 mzo. 25;106(4):e1708-16. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa974>
- [24] Zhang M, Bian G, Tian J, Yang W, Wang X, Chi C. Assessment of biochemical outcomes in patients with primary aldosteronism after adrenalectomy based on CT scan diagnosis of unilateral adenoma without adrenal vein sampling. *Front Oncol.* 2022 nov. 16;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.944035>
- [25] Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ, Groenewoud HJ, Velema M, Spiering W, *et al.* Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomized diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 sept. 1;4(9):739-46. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30100-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30100-0)
- [26] Glasow A, Breidert M, Haidan A, Andereg U,

- Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3103–11. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768882>
- [27] Williams TA, Dietz AS, Theodoropoulou M, Riester A, Fischer E, Burrello J, *et al.* Coexisting prolactinoma and primary aldosteronism: Is there a pathophysiological link? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):E1262–9. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2422>
- [28] Ohara N, Kobayashi M, Yoneoka Y, Hasegawa G, Aoki Y, Nakamura Y, *et al.* Primary Aldosteronism Presenting with Hypertension Five Days after Delivery: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2022;61(4):507–12. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7778-21>
- [29] Parazzoli C, Favero V, Morelli V, Aresta C, Chiodini I, Falchetti A. Primary Aldosteronism and microprolactinoma: A new syndromic variant? *Endocr Abstr.* 2022;81:6. <https://doi.org/10.1530/endoabs.81.P6>
- [30] Gould E, Albores-Saavedra J, Shuman J. Pituitary prolactinoma, pancreatic glucagonomas, and aldosterone-producing adrenal cortical adenoma: A suggested variant of multiple endocrine neoplasia type I. *Hum Pathol.* 1987;18(12):1290–3. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(87\)80416-1](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(87)80416-1)
- [31] Doumith R, Luc de Gennes J, Cabane JP, Zygelman N. Pituitary prolactinoma, adrenal aldosterone-producing adenomas, gastric schwannoma and colonic polyadenomas: A possible variant of multiple endocrine neoplasia (MEN) type I. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1982;100(2):189–95. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1000189>
- [32] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 en. 1;6(1):51–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30367-4)
- [33] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. *JAMA Cardiol.* 2018 ag. 1;3(8):768–74. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2003>

Página del residente

Caso clínico

## Fractura atípica de fémur por antirresortivos

Javier Alberto Gómez-González  <sup>1</sup>, Carlos Augusto Yepes-Cortés <sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup>Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Gómez-González JA, Yepes-Cortés CA. Fractura atípica de fémur por antirresortivos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e792. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.792>

Recibido: 11/Noviembre/2022

Aceptado: 12/Marzo/2023

Publicado: 14/Julio/2023

### Resumen

**Introducción:** denosumab reduce el riesgo de fractura osteoporótica. Preocupaciones sobre los efectos secundarios raros de las terapias antirresortivas como fractura femoral atípica, han contribuido a la infrautilización de los medicamentos para la osteoporosis.

**Objetivo:** presentar caso clínico para reconocer las características clínicas, el diagnóstico y el manejo de una fractura femoral atípica por uso de denosumab.

**Presentación del caso:** paciente femenina de 83 años, con osteoporosis de alto riesgo de fractura en manejo con ácido zolendrónico por 5 años con empeoramiento de densidad mineral ósea. Implementación de manejo a denosumab recibiendo 3 dosis, presentando fractura atípica de fémur.

**Discusión y conclusión:** la eficacia del denosumab para disminuir riesgo de fracturas en pacientes con alto riesgo de fracturas es evidente. Existe una gran incertidumbre sobre cómo tratar a los pacientes después de que hayan sufrido una fractura atípica de fémur, sin embargo, el beneficio de usar terapia antirresortiva para manejo de la osteoporosis es mayor que el riesgo de presentar un evento adverso derivado de la terapia antirresortiva. La terapia anabólica es una alternativa para el manejo de la osteoporosis en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** fractura atípica de fémur, fracturas del fémur, denosumab, osteoporosis, efectos colaterales y reacciones adversas, reporte de caso.

### Destacados

- Las fracturas osteoporóticas son un problema de salud pública.
- La preocupación acerca de los efectos secundarios raros de las terapias antirresortivas, como la fractura femoral atípica (FFA), limita el uso de medicamentos para la osteoporosis.
- Hay una relación directa entre la duración de la exposición a bifosfonatos y etnia con el riesgo de FFA.
- El reconocimiento precoz de síntomas y hallazgos en densitometría ósea o radiografías podrían detectar de manera temprana pacientes con riesgo de FFA.

 **Correspondencia:** Javier Alberto Gómez González, Calle 41 # 13-06, Piso 3, Unidad de Endocrinología HUSI, Bogotá, Colombia. Correo-e: [jalbertogomezg@javeriana.edu.co](mailto:jalbertogomezg@javeriana.edu.co)

## Atypical femur fracture due to antiresorptive agents

### Abstract

**Introduction:** Denosumab reduces the osteoporotic fracture risks. Concerns regarding the rare side effects of antiresorptive therapies, such as atypical femur fracture, have contributed to the underuse of osteoporosis drugs.

**Objective:** To present a clinical case to recognize clinical characteristics, diagnosis, and management of an atypical femoral fracture due to the use of denosumab.

**Case presentation:** An 83-year-old female patient with osteoporosis at high fracture risk under management with zoledronic acid for five years with worsening bone mineral density, implementing denosumab, with three doses, presenting an atypical femoral fracture.

**Discussion and conclusion:** The efficacy of denosumab in reducing the risk of fractures in patients with a high risk of fractures is evident. There is significant uncertainty about how to treat patients after they have suffered an atypical femur fracture. Antiresorptive therapy's benefit in managing osteoporosis is greater than the risk of presenting an adverse event derived from antiresorptive therapy. Medical management with anabolic therapy is an alternative to osteoporosis treatment in this group of patients.

**Keywords:** Atypical Femoral Fracture, Femoral Fractures, Osteoporosis, Denosumab, Drug-related side effects and adverse, Case report.

### Highlights

- Osteoporotic fractures are a public health problem.
- Concern about rare side effects of antiresorptive therapies, such as an atypical femoral fracture (AFF), limits the use of osteoporosis drugs.
- There is a direct relationship between exposure time to bisphosphonates and ethnicity with the risk of AFF.
- Early recognition of symptoms and findings in bone densitometry or radiographs could detect patients at risk of FFA.

### Introducción

En 1997, investigadores identificaron la proteína osteoprotegerina, que regula la resorción ósea actuando como un "señuelo" para el activador del receptor ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL), evitando la activación del receptor de RANK expresada en osteoclastos y células precursoras. Este descubrimiento condujo al desarrollo de denosumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al RANKL para bloquear la activación RANK, pero tiene una vida media más larga y actividad antirresortiva más potente que la osteoprotegerina. Denosumab administrado como inyección subcutánea de 60 mg, cada 6 meses, previene la reabsorción ósea mediada por osteoclastos reduciendo el riesgo de fractura osteoporótica.

Las preocupaciones sobre los efectos secundarios raros de las terapias antirresortivas, como la osteonecrosis de la mandíbula (ONM) y

la fractura femoral atípica (FFA), han contribuido a la infrautilización de los medicamentos para la osteoporosis. Los datos continúan demostrando que los beneficios de la terapia para la osteoporosis superan con creces los riesgos en pacientes con alto riesgo de fractura (1). En el estudio pivotal de la molécula, FREEDOM, no se observaron casos de ONM o FFA; mientras que, en el estudio FREEDOM EXTENSION, se documentaron 5 fracturas femorales subtrocantéricas o diafisarias en el grupo a largo plazo y 4 ocurrieron en el grupo cruzado. De estas fracturas, 2 fueron adjudicadas como atípicas (0.8 por 10.000 años-participante): uno en el grupo a largo plazo durante año 4 de la extensión (año 7 de tratamiento con denosumab) y uno en el grupo cruzado durante el año 3 de la extensión (año 3 de tratamiento con denosumab). No se informaron fracturas femorales atípicas durante los años 5 a 7 del estudio (2).

En este artículo se documenta el caso de una paciente que presenta una FFA durante su tratamiento con denosumab.

## Presentación del caso

El caso corresponde a una paciente femenina de 83 años, quien acude a consulta externa con antecedentes de dislipidemia, hipotiroidismo primario y osteoporosis postmenopáusica con alto riesgo de fractura (antecedente de fractura antigua en L1 hace 10 años), sin alteraciones al examen físico. Recibió tratamiento con ácido zoledrónico en 5 ocasiones, a dosis de 5 mg IV (intravenoso) anual, siendo la última aplicación en mayo de 2019, sin evidencias de nuevas fracturas. Al realizarse densitometría ósea de control, se evidencia pérdida del 9 % en la densidad mineral ósea en cadera izquierda y cuello femoral izquierdo (tabla 1), razón por la cual se hace

cambio a denosumab 60 mg subcutáneo, cada 6 meses, primera dosis en año 2020, segunda dosis en año 2021 y tercera dosis en año 2021, de las cuales tuvo adecuada tolerancia y valorada por el servicio de Endocrinología en año 2021. Tres días después de la consulta por Endocrinología, acude al servicio de urgencias por caída de su misma altura con trauma en miembro inferior izquierdo, aquejando previo a su caída dolor en muslo ipsilateral de 1 mes de evolución. Se realiza radiografía de fémur en donde se observa fractura oblicua diafisaria de fémur izquierdo requiriendo manejo por servicio de ortopedia, realizando reducción cerrada más enclavijamiento medular de fémur izquierdo sin complicaciones.

**Tabla 1.** Reporte de densitometrías

Fecha	L1-L3 (g/Cm <sup>2</sup> )	T- Score	Z- Score	Cuello Izquierdo DMO (g/Cm <sup>2</sup> )	T- Score	Z- Score	Cadera Izquierda DMO (g/Cm <sup>2</sup> )	T- Score	Z- Score
2018	0.886	-2.4	0.0	0.771	-1.9	0.6	0.724	-2.2	0.2
2020	No comparable	-	-	0.701	-2.4	0.2	0.658	-2.8	0.7

**Fuente:** elaboración propia.

Acude a consulta control por Endocrinología en donde se revisan criterios mayores y menores para fractura atípica de fémur, cumpliendo todos los criterios mayores y 2 menores (tabla 2). Se considera, dado tipo y características de fractura, la suspensión inmediata de denosumab y se solicitan paraclínicos para evaluar inicio de terapia anabólica. Trae exámenes solicitados: hemograma normal, hormona paratiroidea 30.9 pg/ml (VR 18.5-88), calcio 9.3 mg/dl, fósforo 3 mg/dl, magnesio 2 mg/

dl, albúmina 4.3 mg/dl, fosfatasa alcalina 55 U/L, y niveles de 25 hidroxí vitamina D en 19.56 ng/ml, en niveles de deficiencia, para lo cual se aumentó dosis de suplencia de vitamina D 4000 U al día y se indicó inicio de Teriparatida a dosis de 20 mcg SC al día. Actualmente la paciente continúa en seguimiento por ortopedia y Endocrinología, documentándose consolidación lenta en su octavo mes postquirúrgico y persistencia de dolor en miembro inferior izquierdo.



**Figura 1.** Radiografía de fémur en donde se evidencia fractura corta oblicua diafisaria de fémur izquierdo

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Criterios mayores y menores para fractura atípica de fémur

Para satisfacer la definición de caso de AFF, la fractura debe ubicarse a lo largo de la diáfisis femoral desde región distal del trocánter menor hasta justo la región proximal del ensanchamiento supracondíleo.

Deben estar presentes al menos 4 de las 5 características principales. No se requiere ninguna de las características menores, pero a veces se han asociado a estas fracturas.

#### **Características principales**

1. La fractura se asocia a traumatismo mínimo o nulo, como caída desde misma altura o menos.
2. La línea de fractura se origina en la cortical lateral y tiene una orientación sustancialmente transversa, aunque puede volverse oblicua a medida que avanza medialmente a través del fémur.
3. Las fracturas completas se extienden a través de ambas cortezas y pueden estar asociadas con una espiga medial. Las fracturas incompletas involucran solo la cortical lateral.
4. La fractura no es conminuta o mínimamente conminuta.
5. El engrosamiento perióstico o endóstico localizado de la corteza lateral está presente en el sitio de la fractura.

#### **Características menores**

1. Aumento generalizado del grosor cortical de las diáfisis femorales.
2. Síntomas prodrómicos unilaterales o bilaterales (dolor sordo en la ingle o muslo).
3. Fracturas de diáfisis femoral bilaterales incompletas o completas.
4. Retraso en la curación de fractura.

**Fuente:** tomada de (7).

## Discusión

Las fracturas osteoporóticas y relacionadas con la edad son un importante problema de salud pública. Es un problema que afecta la calidad de vida, morbilidad, mortalidad y costos en la atención de salud. Los antirresortivos, como los bisfosfonatos y el denosumab, son tratamientos para osteoporosis de uso común que son efectivos para prevenir las fracturas osteoporóticas al suprimir el recambio óseo. Aunque estos tratamientos reducen el riesgo de fractura, su uso a largo plazo se ha asociado con fracturas atípicas de fémur. Se postula que la FFA es una fractura por insuficiencia, resultado de la carga cíclica a niveles normales de carga. Ocurre en el lado lateral del fémur que está bajo tensión debido a la flexión del eje femoral (3).

En el segundo informe del ASBMR Task Force, la incidencia de FFA fue muy baja, con un rango de 50 a 130 casos por 100.000 paciente. Su frecuencia aumentó en pacientes con bifosfonatos, con una relación directa entre la duración de la exposición y el riesgo de FFA. Hubo una asociación significativa entre el uso de glucocorticoides y FFA, los pacientes afectados eran aproximadamente una década más jóvenes que los controles. Lo et al., analizaron radiografías de fracturas diafisarias de fémur en mujeres de 50 años o más que iniciaron bifosfonatos orales entre los años 2002 y 2007. La incidencia de FFA fue ocho veces mayor en mujeres asiáticas que en mujeres blancas (64,2 frente a 7,6 por 100.000 años-persona) (4). Marcano et al., encontró que las FFA tenían más probabilidades de ocurrir en asiáticos (OR 5.8; IC 95 %, 1.69–19.62;  $p = 0.004$ ) y pacientes de ascendencia hispana (OR 5.8; IC 95 % 1.43–23.22) (5). Se han notificado FFA en pacientes con osteoporosis que reciben denosumab. En el ensayo clínico FREEDOM EXTENSION, dos participantes desarrollaron FFA (0,8 por cada 10.000 participantes-años), uno después de 7 años de exposición a denosumab y otro después 3 años de exposición este antirresortivo (6).

Hay tres mecanismos mecánicos potenciales principales de FFA basados en la literatura actual los cuales son: geometría femoral a macro escala que influye en la distribución de

tensión/deformación en el fémur bajo carga; la composición de la matriz ósea, potencialmente alterada por la supresión de la remodelación a largo plazo, que influye directamente en las propiedades mecánicas del hueso y su comportamiento; y la microestructura, potencialmente alterada por la supresión de la remodelación a largo plazo, que afecta la resistencia a la fractura a través de la interacción con la propagación de la grieta (3).

Los criterios de diagnóstico revisados de 2013 por ASBMR establecen que una FFA es una fractura que puede ocurrir a lo largo de la corteza femoral desde el punto distal al trocánter menor hasta el ensanchamiento supracondilar, cumpliendo al menos 4 de 5 criterios principales (tabla 2) (7); como es el caso del cual describe el engrosamiento perióstico o endóstico localizado de la corteza lateral presente en el sitio de la fractura un criterio pertinente para la detección temprana de anomalías en el espectro de las FFA usando densitometría ósea. Tradicionalmente, estos engrosamientos corticales focales se han identificado usando radiografía convencional, pero recientes estudios han demostrado que es posible detectar el engrosamiento cortical focal lateral con o sin línea de fractura por densitómetros que utilizan escaneos de energía dual o energía única (8).

Sin embargo, algunos engrosamientos corticales focales pueden ser una cicatriz de una reacción al estrés y pueden estar inactivos; estos individuos suelen tener gammagrafías óseas negativas. La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. aprobó recientemente un modo de escaneo y un programa de software para densitómetros óseos que evalúan específicamente las características de las FFA (9).

En la práctica clínica, existe una gran incertidumbre sobre cómo tratar a los pacientes después de que hayan sufrido una FFA. Esto se relaciona tanto a los efectos potenciales (positivos o negativos) de agentes óseos en la cicatrización de la fractura y en la seguridad de los medicamentos para la osteoporosis en aquellos pacientes que todavía tienen un alto riesgo de fractura por fragilidad después de una FFA (10). En el caso de la paciente en cuestión,

se decidió suspender el manejo con denosumab e iniciar manejo con Teriparatide dado el muy alto riesgo de fractura y la evidencia existente sobre curación radiológica en paciente intervenidos quirúrgicamente al cambiar manejo a Teriparatide de acuerdo con publicación de Van de Laarschot et al (10).

La hormona paratiroidea ha sido evaluada como una terapia potencial para reparación esquelética, debido a sus efectos anabólicos en los huesos de pacientes con osteoporosis. Muchos estudios han informado que promueve la reparación de fracturas y la curación ósea en humanos (11). Si bien se ha reconocido que interrumpir la terapia con denosumab resulta en una rápida reversión de la inhibición en la remodelación ósea, manifestado por un aumento en los marcadores de recambio óseo tan pronto como cesa el efecto de denosumab (12), es importante evaluar decisión de cambio o suspensión de terapia médica, de acuerdo con la persistencia de alto o muy alto riesgo de fractura o se considera necesario aumentar masa ósea y disminuir el riesgo de fracturas futuras (6).

## Conclusión

La terapia médica para manejo de la osteoporosis es eficaz y segura para prevenir fracturas. El reconocimiento precoz de síntomas en el paciente, así como los hallazgos en densitometría ósea o radiografías podría ser de ayuda para detectar tempranamente aquellos pacientes con riesgo de presentar fracturas atípicas de fémur. El manejo médico con terapia anabólica es una alternativa valiosa en el manejo de la osteoporosis en este grupo de pacientes.

## Contribuciones de los autores

Javier Alberto Gómez-González: conceptualización, investigación, escritura (borrador original), revisión, edición del manuscrito final y correcciones; Carlos Augusto Yepes-Cortés: conceptualización, investigación, revisión y edición del manuscrito final.

## Declaración de fuentes de financiación

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

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Implicaciones éticas

Los autores no tienen implicaciones éticas por declarar en la escritura o publicación del presente artículo.

## Referencias

- [1] Kendler DL, Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022 jan.;39:58–74. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01936-y>
- [2] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et. al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 jul.;5(7):513–523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
- [3] Ural A. Biomechanical mechanisms of atypical femoral fracture. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021 dec.;124: 104803. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104803>
- [4] Lo JC, Hui RL, Grimsrud CD, Chandra M, Neugebauer RS, Gonzalez JR, et. al. The association of race/ethnicity and risk of atypical femur fracture among older women receiving oral bisphosphonate therapy. *Bone.* 2016 apr.;85:142–147. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.01.002>
- [5] Marcano A, Taormina D, Egol KA, Peck V, Tejwani NC. Are race and sex associated

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

- with the occurrence of atypical femoral fractures? *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014 mar.;472(3):1020–1027. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3352-5>
- [6] Starr J, Tay YKD, Shane E. Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:519–529. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0464-6>
- [7] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Alder RA, Brwon TD, Cheung AM, et. al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 jan.;29(1):1–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1998>
- [8] Cheung AM, McKenna MJ, van de Laarschot DM, Zillikens MC, Peck V, Srighanthan J, et. al. Detection of Atypical Femur Fractures. *Journal of Clinical Densitometry*. 2019 oct.–dec.;22(4):506–516. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.003>
- [9] Khan AA, Leslie WD, Lentle B, Iles S, Kaiser SM, Frame H, et. al. Atypical femoral fractures: A teaching perspective. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2015;66(2):102–107. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2014.01.002>
- [10] Van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B, Langdhl B, Cohen–Solal M, Guñabens N, et. al. Medical management of patients after atypical femur fractures: A systematic review and recommendations from the European Calcified Tissue society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 may.;105(5):1682–1699. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz295>
- [11] Ishizu H, Arita K, Terkawi MA, Shimizu T, Iwasaki N. Risks vs. benefits of switching therapy in patients with postmenopausal osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2021 jul. 26;16(5):217–228. <https://doi.org/10.1080/17446651.2021.1956902>
- [12] Noble JA, McKenna MJ, Crowley RK. Should denosumab treatment for osteoporosis be continued indefinitely? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12. <https://doi.org/10.1177/20420188211010052>



# La diabetes tiene toda nuestra atención

embecta™, antes parte de BD, es ahora una empresa centrada exclusivamente en el cuidado de la diabetes.

Como una de las mayores empresas mundiales de dispositivos médicos, le ofreceremos el mismo portafolio de productos de BD, amplio y de confianza.



Con casi cien años de experiencia en el cuidado de la diabetes:\*

~30 millones

de personas que viven con diabetes confían en nuestros productos cada año.

>7.000 millones

de unidades de dispositivos de inyección producidas en todo el mundo.

>100

países que reciben nuestros productos para el control diario de la diabetes.

\* Basado en los archivos de la SEC y en estimaciones internas de la dirección.

## embecta.com

embecta, anteriormente parte de BD. BD es el fabricante de los productos anunciados. embecta y el logotipo de embecta son marcas comerciales de embecta Corp. BD y el logotipo de BD son marcas comerciales de Becton Dickinson and Company. Todas las demás marcas comerciales son propiedad de sus respectivos dueños. 2022 embecta Corp. Todos los derechos reservados. Material de uso exclusivo para profesionales de la salud. embecta Colombia SAS. Av. Cra. 7 # 116-50. Bogotá DC Tel: +57 601 7566060. Contacto: adriana.florez@embecta.com. Si tiene algún reporte de Tecnovigilancia comunicarse al departamento técnico-científico de BD Colombia al e-mail: tecno\_reactivovigilancia@bd.com BD-93631



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

## Historia de la Endocrinología

# El feocromocitoma de Dwight David Eisenhower, 50 años después: una reflexión sobre enfoques médicos y cambios de paradigma

Manuela Cardona-Gómez <sup>1</sup>, Alejandro Ardila-Gil <sup>1</sup>, Alejandro Román-González  <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario San Vicente (Fundación), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Cardona-Gómez M, Ardila-Gil A, Román-González A. El feocromocitoma de Dwight David Eisenhower, 50 años después: una reflexión sobre enfoques médicos y cambios de paradigma. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(3):e812. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.812>

Recibido: 02/Agosto/2023

Aceptado: 13/Agosto/2023

Publicado: 07/Septiembre/2023

### Resumen

**Contexto:** Dwight Eisenhower fue un veterano de guerra que se desempeñó como trigésimo cuarto presidente de los Estados Unidos de América durante dos mandatos. En su carrera política fueron comunes los impedimentos de salud, incluyendo fluctuaciones paroxísticas en la presión arterial, infartos agudos de miocardio múltiples y eventos cerebrovasculares. Una vez que falleció el expresidente en 1969, su autopsia reveló un feocromocitoma en la glándula adrenal derecha.

**Contenidos:** los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que se desarrollan en las glándulas suprarrenales. Los síntomas se deben usualmente a una estimulación excesiva del sistema nervioso simpático, lo que genera hipertensión, cefalea, palpitaciones, diaforesis, palidez, entre otros. En su vida, Eisenhower sufrió varios eventos de salud que lo colocaron en una situación política tensa, donde tres de ellos fueron: su primer infarto agudo de miocardio, la cirugía por ileítis y el evento cerebrovascular isquémico. Al feocromocitoma se le atribuye la mayor responsabilidad acerca de sus problemas de salud, esto sumado a los malos hábitos de vida que poseía el expresidente.

**Conclusiones:** en la época de los cincuenta y sesenta del siglo XX, el abordaje médico en general se realizaba de una manera totalmente distinta. Analizarlo en retrospectiva permite entender los cambios bioéticos y científicos que han impactado en la medicina durante los últimos 50 años y compararlos con los paradigmas que se tienen en la actualidad.

**Palabras clave:** feocromocitoma, catecolaminas, hipertensión, infarto del miocardio, ileítis, medios de comunicación de masas, política.

### Destacados

- El expresidente Dwight David Eisenhower sufrió múltiples complicaciones cardiovasculares a lo largo de su vida, explicadas en parte por un feocromocitoma de 1,5 cm en su glándula adrenal derecha y sus malos hábitos de vida.
- Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas y los pacientes suelen presentar una sintomatología relacionada a una activación excesiva del sistema nervioso simpático.
- Es relevante analizar el manejo de la condición de Eisenhower con los recursos que se tenían para la época y compararlo con el abordaje actual de una hipertensión secundaria causada por un feocromocitoma.
- De manera recurrente, el equipo médico de Eisenhower ocultaba la gravedad de sus impedimentos de salud, tanto a él mismo, como a la opinión pública.

 **Correspondencia:** Alejandro Román González, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Cra. 51D #62-29, La Candelaria, Medellín (Antioquia), Colombia. Correo-e: [alejandro.roman@udea.edu.co](mailto:alejandro.roman@udea.edu.co)

# Pheochromocytoma in Dwight David Eisenhower, 50 years later: A reflection on medical approaches and paradigm shifts

## Abstract

**Background:** Dwight Eisenhower, a war veteran, served as the thirty-fourth President of the United States of America for two terms. Throughout his political career, he faced common health impediments, including paroxysmal fluctuations in blood pressure, multiple acute myocardial infarctions, and cerebrovascular events. After his death, the autopsy revealed a pheochromocytoma in the right adrenal gland.

**Contents:** Pheochromocytomas are rare catecholamine-secreting tumors that develop in the adrenal glands. Symptoms are typically attributed to excessive stimulation of the Sympathetic Nervous System, leading to hypertension spikes, headaches, palpitations, diaphoresis, pallor, among others. Eisenhower suffered several health events that placed him in a tense political situation, three of them were: his first acute myocardial infarction, surgery for ileitis, and ischemic cerebrovascular event. Pheochromocytoma is attributed to the greatest responsibility for his health problems, this combined with the former president's unhealthy lifestyle habits, were determining factors in his clinical presentation.

**Conclusions:** Medical approaches during the 1950s and 1960s differed significantly from current practices. Retrospectively analyzing this case allows us to understand the bioethical and scientific changes that have impacted medicine over the past 50 years and compare them with contemporary paradigms.

**Keywords:** Pheochromocytoma, Catecholamines, Hypertension, Myocardial infarction, Ileitis, Mass media, Politics.

## Highlights

- The ex-president Dwight David Eisenhower had multiple cardiovascular complications during his life, due in part, to the pheochromocytoma of 1.5cm at his right adrenal gland, and his bad life habits.
- Pheochromocytomas are catecholamines secreting tumors. Patients usually present a symptomatology related to an excessive activation of the Sympathetic Nervous System.
- It's relevant to analyze the management of Eisenhower's condition with the resources that they had at that epoch, and compare it with the current approach of a secondary hypertension caused by a pheochromocytoma.
- On a recurrent basis, the medical team of Eisenhower concealed the severity of his health impairments, both to the ex-president himself, and to the public opinion.

## Introducción

El estudio de las enfermedades tanto cardiovasculares como endocrinológicas a lo largo de la historia se ha beneficiado de varios eventos; además, el ejercicio de realizar diagnósticos retrospectivos de los personajes involucrados sugiere un reto intelectual, del cual se puede ahondar en los diagnósticos diferenciales y el curso mismo de las enfermedades (1). Dentro de los sucesos más influyentes en la historia se encuentra la salud del trigésimo cuarto presidente de los Estados Unidos, Dwight David Eisenhower, quien cumplió con su mandato entre los años de 1953 y 1961 (1). El presidente vivió entre los años 1890 y 1969, se desempeñó como militar en sus años previos a la presidencia, fue un republicano respetado por ambos bandos y es considerado en la actualidad como un héroe de guerra y uno de los presidentes de nivel superior estadounidenses, que en 1952 se presentó a las elecciones presidenciales y ganó, además,

en 1956 fue reelegido nuevamente. Eisenhower murió a los 78 años a causa de una miocardiopatía isquémica, 14 años después de su primer infarto agudo de miocardio (IAM) (1-3).

A lo largo de su vida, Eisenhower tuvo en total 8 IAM y 14 paros cardiacos, fue diagnosticado de hipertensión lábil o transitoria y padecía de cefaleas asociadas a las subidas de presión arterial; sus historias clínicas muestran que manejaba picos fluctuantes de hipertensión (1). Además, uno de los hallazgos más relevantes posteriores a su muerte fue el hallazgo inesperado de un feocromocitoma en la autopsia realizada (1, 2).

Por su parte, los feocromocitomas son tumores de las células cromafines y los paraganglios simpáticos (paragangliomas), derivados de la cresta neural que producen y secretan catecolaminas (por ejemplo: epinefrina, norepinefrina o dopamina) de manera variable (4). Dependiendo del tipo de tumor, los pacientes presentarán cuadros clínicos particulares, caracterizados en la mayoría de los casos por síntomas de activación simpática, como

palpitaciones, mareos o cefaleas, además, cerca del 80–90 % de los pacientes presentan hipertensión, la cual puede ser sostenida o paroxística, esta última fue el caso del expresidente (5, 6). De manera aguda (como una emergencia hipertensiva) o crónica, los feocromocitomas pueden representar riesgos para la vida, por ejemplo, a nivel cardiovascular, debido a la liberación prolongada de catecolaminas, las arterias se vuelven rígidas, además, ocurre la constricción de los vasos coronarios y un efecto ionotrópico y cronotrópico positivo a nivel cardíaco (hipoxia y aumento de la contractilidad), eventos que en conjunto predisponen para el desarrollo de IAM y otras complicaciones como falla cardíaca (5–7). Además, el constante exceso de catecolaminas está implicado en varios problemas de salud en los que intervienen sistemas como el neurológico, el renal y el gastrointestinal (7, 8).

### La salud del expresidente Eisenhower

Por lo controvertida y por el rol del presidente, el curso de su salud se encuentra bien documentada en diferentes fuentes oficiales (2). Asimismo, con el conocimiento actual de la presencia del feocromocitoma en la autopsia del expresidente, se le ha atribuido a este último la responsabilidad mayoritaria de varias de sus afectaciones de salud. Adicionalmente, se ha documentado que su cuadro clínico se encontraba exacerbado por sus altos niveles de estrés y hábitos de vida deletéreos, como el sedentarismo, el tabaquismo y el exceso de cafeína (2).

Uno de los sucesos más conocidos fue su primer IAM, el cual ocurrió en septiembre de 1955 cuando estaba de vacaciones en el campo de golf Cherry Hills, cerca del centro de Denver, Colorado, donde se relata que durante ese famoso juego de golf, el presidente experimentó un dolor torácico intenso. Este hecho se le comunicó al doctor Howard Snyder, su médico de cabecera, y este declaró a la prensa un diagnóstico de “ataque de indigestión” que no era grave; poco después, este mismo le solicitó al Fitzsimons Army Hospital que enviara un especialista cardíaco para tomar un electrocardiograma (3). Luego de varias horas y mediante una serie de medidas terapéuticas,

Snyder intentó brindarle al presidente manejo domiciliario mientras llegaba el apoyo médico, medidas que indican que él sospechaba que su paciente había sufrido un infarto masivo grave (3).

Cuando el cardiólogo llegó y tomó el electrocardiograma, confirmó las sospechas anteriores de Snyder, por lo tanto, le suministraron el adecuado manejo para el momento, el cual consistía en oxigenoterapia, anticoagulantes, analgésicos y sedantes (3). Posteriormente se le informó a la prensa que el presidente había sufrido una “trombosis coronaria leve” y, poco después, se reportó que el infarto había sido “moderado”, no grave (3).

Días después de este suceso, Eisenhower fue revisado por los cardiólogos Thomas Mattingly y Paul Dudley White, y tras la realización de varios electrocardiogramas, el doctor White, quien habló en nombre del grupo médico, dijo a la prensa y a los miembros de la familia del presidente que no se habían producido complicaciones tras el evento isquémico, a pesar de que los estudios sugerían una extensión adicional de su lesión cardíaca o inclusive una nueva lesión (3). Por su parte, el doctor Mattingly detectó un área alterna de preocupación en la salud del presidente, la cual consistía en la sospecha de un aneurisma grande y ominoso en el ventrículo izquierdo, sin embargo, no fue sino hasta después de la muerte de Eisenhower que mediante su autopsia se reveló al público la existencia del aneurisma, el cual ahora cursaba con las paredes calcificadas, condición que indicaba que había estado presente durante años, probablemente desde 1955 (3).

Se presume que no solo se ocultó al público la gravedad del IAM de Eisenhower en 1955 y la sospecha del aneurisma ventricular, sino también que este evento cardíaco isquémico pudo no haber sido el primero, pues el doctor Mattingly reveló más tarde que el doctor Charles Leedham, un cardiólogo militar retirado, compartió con él que en 1949 había tratado a Eisenhower, entonces presidente de la Universidad de Columbia, por un IAM en el Hospital General Oliver en Augusta, Georgia (3).

Por otro lado, se dice que por más de 30 años el presidente experimentó dolores abdominales severos, sin embargo, los médicos nunca le

dieron un diagnóstico adecuado, inclusive durante los años de su servicio militar le realizaron la apendicectomía, pero al resultar el apéndice normal tras la extracción, sus dolores no cesaron (3). No fue sino hasta mayo de 1956 que un estudio con bario reveló una grave constricción del intestino, aun así, se le dijo a la prensa que los estudios mostraron un tracto digestivo que funcionaba con normalidad (3).

Posteriormente, ese mismo año en junio, el presidente fue trasladado al hospital Walter Reed por presentar una sintomatología consistente de dolor abdominal grave y difuso, vómito, apatía, sudoración excesiva, hipotensión y frialdad cutánea (3). Allí se tomó la decisión de intervenirlos quirúrgicamente, procedimiento durante el cual los médicos descubrieron un trozo de apio que bloqueaba su intestino en un sitio de estenosis, además, encontraron adherencias densas intestinales que sugerían enfermedad de Crohn, las cuales restringieron una porción de unas 10 pulgadas de largo del íleon del presidente, causándole ileítis; durante el procedimiento solo se desvió quirúrgicamente el intestino y no se extirpó (3, 8). La recuperación de la cirugía efectuada fue difícil, prolongada y se complicó por una infección en el sitio de la intervención, aun así, estas situaciones no impidieron que el presidente continuara con su carrera política (3).

Se documentó que, durante toda la campaña de reelección, Eisenhower presentó otros episodios que complicaban su salud, donde en el mismo año (octubre de 1956) hay registros de que el presidente experimentó palpitaciones y en vísperas de las elecciones presentó dolor abdominal agudo y distensión abdominal, adicionalmente, sufrió elevaciones de la presión arterial, bursitis y una infección de las vías respiratorias superiores que duró mucho después de que finalizó la campaña (3).

Se sospecha que el alto nivel de catecolaminas pudo además desencadenar el evento cerebrovascular embólico de 1957 que sufrió el expresidente, el cual a su vez le trajo como consecuencia el impedimento de hablar y formular oraciones, y a pesar de que su médico de turno indicó que solo se trataba de "un espasmo capilar menor", alrededor de él había gran preocupación

debido al poco tiempo que había pasado desde su IAM y su episodio de ileítis; también había incertidumbre por la notable dificultad que el presidente tenía para el habla y por la probable afectación del razonamiento y de la capacidad de comunicación (8).

A pesar de que el manejo de sus múltiples eventos cardíacos fue mayoritariamente sintomático, debido a que la disponibilidad de la época se encontraba limitada a morfina, papaverina (antiespasmódico), heparina/warfarina (antitrombóticos) y atropina (antiarrítmico), Eisenhower se convirtió en un referente médico en cuanto al manejo de los síndromes coronarios agudos, pues fue uno de los primeros pacientes en beneficiarse de la introducción del desfibrilador de corriente continua y en recibir tosilato de bretilio (un fármaco antifibrilación que en aquel entonces era experimental) (9, 10).

Se sabe que, en sus últimos años, Eisenhower vivió su segundo mandato y luego se retiró a su granja de Gettysburg en enero de 1961, luego, sobrevivió hasta 1969 cuando, después de una serie de ataques al corazón, murió a la edad de 78 años, lo cual fue más de 8 años después de dejar la presidencia y más de 12 años después de que la campaña de 1956 había terminado (3).

## Discusión

Hay importantes registros que demuestran que dos de sus médicos (Goyette y Snyder) sospechaban que las fluctuaciones marcadas en la presión arterial debían ser por un exceso de catecolaminas, con todo esto y con el avance de la ciencia se puede decir que, en la actualidad, se hubiera podido brindar un abordaje totalmente distinto a las enfermedades de este expresidente, siendo de especial interés el feocromocitoma. En principio, las guías de práctica clínica recomiendan pruebas bioquímicas iniciales como metanefrinas libres en plasma o fraccionadas en orina, seguidas de imágenes como la tomografía computarizada, las cuales permiten localizar el tumor. Es así que, en aras de optimizar y mejorar el tratamiento de estos pacientes, es recomendable realizar pruebas genéticas, además que esto se apoya con lo encontrado en informes completos recientes,

los cuales sugirieron que el 24 % de los pacientes con feocromocitoma aparentemente esporádico tienen una mutación germinal no sospechada de algunos de los genes más frecuentemente involucrados, sin embargo, dada su imposibilidad para la época, se podría decir que, por lo menos, en el caso del expresidente no se ha descrito una relación familiar (11). Adicionalmente, entre el 14 % y el 24 % de los feocromocitomas, aparentemente esporádicos, estos son causados por síndromes genéticos de tumores endocrinos, principalmente MEN2 (12). Por último, dadas las dimensiones del feocromocitoma encontrado en la autopsia (1,5 cm), se habría indicado una adrenalectomía mínimamente invasiva (13).

Es importante considerar que en las vidas de personas altamente poderosas e influyentes es común que se viva el "secreto" de diferentes maneras y direcciones. Una de las formas más típicas se expresa como el secreto que el paciente mantiene al no contarle a su médico todos los síntomas o conductas que suele presentar, esto para evitarse los procedimientos que la situación puede acarrear. También puede encontrarse el tipo de secreto que va desde el médico hacia el paciente, el cual se da cuando el primero encuentra signos patológicos o desalentadores en la salud del segundo, por ejemplo, Snyder en repetidas ocasiones, durante las mediciones rutinarias de la presión arterial del presidente, le comentó que las cifras que obtenía eran las adecuadas, cuando en realidad estas se encontraban en valores elevados, asimismo, se cree que Snyder le suministraba medicamentos antihipertensivos antes de que el presidente supiera que los estaba recibiendo, todo bajo el argumento de no generarle más preocupaciones y que pudiera cumplir adecuadamente con sus labores (2, 3). Por otro lado, también se contrapuso, en variadas ocasiones, el diagnóstico que se le comunicaba al público frente al verdadero que el presidente presentaba, con lo que se expone que se buscaba mantener la calma del pueblo y no debilitar el poder político de Eisenhower (3, 9). La salud del presidente, sin duda, ha sido un tema de amplia investigación que solo ha demostrado que el manejo de la información es vital, más a la hora de mantener la reputación de la salud en alto, pues se reflejaba directamente en su fuerza política.

Con respecto a los síntomas de Eisenhower, la mayoría son explicables por el feocromocitoma. Incluso, se ha descrito que la constipación puede ser grave y en algunas ocasiones puede llevar a una obstrucción intestinal (14). El diagnóstico post mortem de feocromocitoma sigue siendo común y no una rareza, de allí la importancia de sospechar de esta enfermedad en hipertensión lábil, síntomas sugestivos o incidentalomas adrenales con más de 10 unidades Hounsfield (6, 15).

## Conclusión

Al analizar el caso del presidente Eisenhower nos permite entender cómo ha cambiado la medicina a pasos agigantados desde mediados del siglo anterior, lo que permite ahora entender más a detalle los procesos de enfermedad y la manera de intervenir. Por otro lado, es significativo analizar y sacar sus propias conclusiones del manejo de la información alrededor de la enfermedad del expresidente por parte de su personal médico en un contexto político tenso y difícil.

## Contribuciones de los autores

Manuela Cardona Gómez: conceptualización, investigación, redacción del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Alejandro Ardila Gil: conceptualización, investigación, redacción del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Alejandro Román Gonzales: conceptualización, investigación, administración del proyecto, supervisión, redacción del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores no tienen intereses financieros conocidos o relaciones personales que hubieran podido influir en el desarrollo de este artículo. No se recibió aporte económico por este trabajo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés para el desarrollo de este artículo.

## Implicaciones éticas

Los autores no tienen implicaciones éticas por declarar en la escritura o publicación del presente artículo.

## Referencias

- [1] Alfaro-Martínez JJ. Personajes históricos en la consulta de Endocrinología. *Endocrinol Nutr.* 2014 ag.;61(7):382-8. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.02.007>
- [2] Messerli FH, Loughlin KR, Messerli AW, Welch WR. The President and the Pheochromocytoma. *Am J Cardiol.* 2007 my.;99(9):1325-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.043>
- [3] Gilbert RE. Eisenhower's 1955 heart attack: Medical treatment, political effects, and the "behind the scenes" leadership style. *Polit Life Sci.* 2008 mzo.;27(1):2-21. [https://doi.org/10.2990/27\\_1\\_2](https://doi.org/10.2990/27_1_2)
- [4] Román-González A. Nuevos conceptos en feocromocitoma y paraganglioma en el 2017. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2017;4(4):19-23. <https://doi.org/10.53853/encr.4.4.148>
- [5] Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 jun.;40(2):295-311. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.02.002>
- [6] González AR, Sierra J, Restrepo JG, Barrera CA, Jimenez C. Feocromocitoma-Paraganglioma: revisión de tema. *Med Lab.* 2015;21(3):111-30. <https://doi.org/10.36384/01232576.115>
- [7] Liu Z, Ma J, Jimenez C, Zhang M. Pheochromocytoma: a clinicopathologic and molecular study of 390 cases from a single center. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(9):1155-65. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001768>
- [8] Gilbert RE. The impact of presidential illness on the administration of Dwight D. Eisenhower. *Polit Life Sci.* 2012;31(1-2):16-35. <https://doi.org/10.1017/S0730938400014234>
- [9] Messerli FH, Messerli AW, Lüscher TF. Eisenhower's Billion-Dollar Heart Attack - 50 Years Later. *N Engl J Med.* 2005 sept.;353(12):1205-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp058162>
- [10] Lee TH. Seizing the Teachable Moment - Lessons from Eisenhower's Heart Attack. *N Engl J Med.* 2020 oct.;383(18):e100. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2031046>
- [11] Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Should Patients with Apparently Sporadic Pheochromocytomas or Paragangliomas be Screened for Hereditary Syndromes? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ag.;91(8):2851-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2178>
- [12] Jimenez C, Gagel RF. Genetic testing in endocrinology: lessons learned from experience with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2). *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:150-7. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2004.03.033>
- [13] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 jun.;99(6):1915-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
- [14] Thosani S, Ayala-Ramirez M, Román-González A, Zhou S, Thosani N, Bisanz A, et al. Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):377-87. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0456>
- [15] Román González A, Londoño MDP, Diaz J, Builes CA, Gutiérrez J. Incidentaloma adrenal: estado del arte. *Acta Méd Colomb.* 2015 dic.;40(4):318-25. <https://doi.org/10.36104/amc.2015.565>

## Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

# Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos

Alin Abreu-Lomba  <sup>1, 2, 3</sup>, William Rojas-García <sup>4, 5</sup>, Francisco Guzmán-Perlaza <sup>2, 6, 7, 8, 9</sup>,  
Henry Tovar-Cortes <sup>10</sup>, Alejandro Pinzón-Tovar <sup>11, 12, 13</sup>, Luis Syro-Moreno <sup>14, 15, 16</sup>, Jhonayro  
Gutiérrez-Restrepo <sup>17, 18</sup>, Alejandro Román-González <sup>19, 20</sup>, Leonardo Rojas-Melo <sup>4, 21, 22</sup>,  
Nelson Guerra-Rodríguez <sup>23, 24, 25</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia

<sup>2</sup>Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

<sup>3</sup>Grupo Quirón Salud, Cali, Colombia

<sup>4</sup>Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>5</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital San José, Bogotá, Colombia

<sup>6</sup>Centro de Referencia, Cali, Colombia

<sup>7</sup>Universidad Javeriana, Cali, Colombia

<sup>8</sup>Comité de Base de Cráneo de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía (WFNS), Praga, República Checa

<sup>9</sup>Comité Académico de la Federación Latinoamericana de Neurocirugía (FLANC), Latinoamérica

<sup>10</sup>Posgrado de Medicina Interna, Urgencias y Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>11</sup>Grupo de investigación MI-Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

<sup>12</sup>Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia

<sup>13</sup>Endho-Colombia, Neiva, Colombia

<sup>14</sup>Departamento de Neurocirugía, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>15</sup>Clínica Medellín, Medellín, Colombia

<sup>16</sup>Grupo Quirón Salud, Medellín, Colombia

<sup>17</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>18</sup>Clínica Somer, Rionegro (Antioquia), Colombia

<sup>19</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>20</sup>Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

<sup>21</sup>Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>22</sup>Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>23</sup>Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

<sup>24</sup>Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia

<sup>25</sup>Maestría en Farmacología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

 **Correspondencia:** Alin Abreu-Lomba, carrera 39 #5-A129, consultorio de Endocrinología, Clínica Imbanaco, Cali, Valle del Cauca, Colombia. Correo-e: [alin.abreu@imbanaco.com.co](mailto:alin.abreu@imbanaco.com.co)

**Cómo citar:** Abreu-Lomba A, Rojas-García W, Guzmán-Perlaza F, Tovar-Cortes H, Pinzón-Tovar A, Syro-Moreno L, *et al.* Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(3):e823. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.823>

**Recibido:** 16/Junio/2023

**Aceptado:** 21/Agosto/2023

**Publicado:** 22/Septiembre/2023

## Resumen

**Contexto:** la enfermedad de Cushing es una enfermedad poco común en la población general, con una evolución clínica insidiosa, lo cual genera un reto para el diagnóstico oportuno a partir de la sospecha clínica. Al tener en cuenta el origen de la enfermedad, dado por la presencia de un tumor hipofisario secretor de la hormona adrenocorticotropa (ACTH); el tratamiento debe estar dirigido a lograr el control bioquímico y la resección de la masa tumoral. El seguimiento del paciente, orientado a vigilar el control de la enfermedad y detectar de forma temprana el desarrollo de comorbilidades, es un aspecto clave en el manejo adecuado de la enfermedad.

**Objetivo:** definir criterios para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos.

**Metodología:** se realizó un consenso tipo Delphi modificado con un grupo multidisciplinario de expertos en el manejo del paciente con enfermedad de Cushing (médicos endocrinólogos y neurocirujanos), donde la dirección del consenso fue realizada por un médico farmacólogo clínico. Los resultados fueron analizados y discutidos y, a partir de la consecución de consensos, se presenta una serie de recomendaciones en los diferentes apartados de la enfermedad de Cushing.

**Resultados:** se generaron recomendaciones basadas en la opinión de expertos para el abordaje del paciente con enfermedad de Cushing, incluyendo los aspectos de sospecha clínica, diagnóstico bioquímico e imagenológico, tratamiento mediante intervención quirúrgica, alternativas de tratamiento farmacológico, radiocirugía y seguimiento del paciente.

**Conclusiones:** en Colombia, es importante fortalecer el conocimiento médico desde la atención primaria hasta el especialista con alta experticia en temas como el correcto diagnóstico, el manejo y el seguimiento del paciente con enfermedad de Cushing para lograr la detección temprana de la enfermedad y disminuir la progresión de las comorbilidades asociadas.

**Palabras clave:** enfermedad de Cushing, diagnóstico clínico, adenoma hipofisario, pruebas de función hipofisaria, diagnóstico imagenológico, tratamiento, seguimiento.

## Destacados

- Los pacientes con signos y síntomas de exceso de cortisol, que tengan resultados anormales en dos de las tres pruebas de tamizaje recomendadas (UFC, PSDDB y cortisol salival a las 11 pm), pueden diagnosticarse con hipercortisolismo.
- El manejo quirúrgico debe ser la primera opción de tratamiento a considerar en el paciente con enfermedad de Cushing.
- El manejo del paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de enfermedad de Cushing siempre debe realizarse en instituciones prestadoras de servicios de salud que cuenten con la disponibilidad de insumos y el equipo multidisciplinario de clínicos con experticia en el manejo de la enfermedad.
- Este es el primer consenso de expertos para el manejo del paciente con enfermedad de Cushing en Colombia.

# National expert consensus: Definition of diagnostic, therapeutic and follow-up criteria for Cushing's disease in Colombian patients

## Abstract

**Background:** Cushing's disease is a rare disease in the general population, with an insidious clinical evolution, which creates a for timely diagnosis based on clinical suspicion. Taking into account the origin of the disease given by the presence of a pituitary tumor that secretes adrenocorticotrophic hormone (ACTH); treatment should be aimed at achieving biochemical control and resection of the tumor mass. Patient follow-up aimed at monitoring the control of the disease and early detection of the development of comorbidities is a key aspect in the proper management of the disease.

**Purpose:** To define criteria for the diagnosis, treatment and follow-up of Cushing's disease in Colombian patients.

**Methodology:** A modified Delphi-type consensus was drawn up with a multidisciplinary group of experts in the management of patients with Cushing's disease (endocrinologists and neurosurgeons) and the consensus was directed by a clinical pharmacologist. The results were analyzed and discussed. Based on the achievement of consensus, a series of recommendations are presented in the different sections of Cushing's disease.

**Results:** Recommendations based on expert opinion were generated for the approach to the patient with Cushing's disease, including aspects of clinical suspicion; biochemical and imaging diagnosis; treatment by surgical intervention; pharmacological treatment alternatives; radiosurgery and patient follow-up.

**Conclusions:** In Colombia it is important to strengthen medical knowledge from primary care to specialists with high expertise in issues such as the correct diagnosis, management and follow-up of the patient with Cushing's disease to achieve early detection of the disease and reduce the progression of the diseases. associated comorbidities.

**Keywords:** Cushing's disease, Clinical diagnosis, Pituitary adenoma, Pituitary function tests, Diagnostic imaging, Therapeutics, Follow up care.

## Highlights

- Patients with signs and symptoms of cortisol excess, who have abnormal results on 2 of the 3 recommended screening tests (UFC, LDDST and Salivary Cortisol at 11 pm), may be diagnosed with hypercortisolism.
- Surgical management should be the first treatment option to consider in the patient with Cushing's disease.
- The management of patients with suspected or confirmed diagnosis of Cushing's disease should always be performed in health care institutions that have the availability of supplies and a multidisciplinary team of clinicians with expertise in the management of the disease.
- This is the first expert consensus for the management of patients with Cushing's disease in Colombia.

## Introducción

El síndrome de Cushing es una enfermedad endocrina que resulta de la exposición crónica a concentraciones elevadas de glucocorticoides. Dicha exposición puede obedecer a causas endógenas, debido a una hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o de cortisol, secundario a la presencia de un tumor suprarrenal, hipofisario o neuroendocrino ectópico (1, 2) o con mayor frecuencia, debido a causas exógenas relacionadas con el uso de glucocorticoides, secundario al consumo de algunos medicamentos o de sustancias ilícitas (3, 4). Entre los factores relacionados con el desarrollo del síndrome de Cushing exógeno

se encuentran el glucocorticoide empleado, la potencia del medicamento y la dosis y el tiempo de uso, además de factores como la edad del paciente, siendo más probable su desarrollo en personas mayores de 50 años (5, 6).

Desde su descripción hace aproximadamente un siglo, el síndrome de Cushing sigue siendo una de las enfermedades más enigmáticas en el campo de la medicina. Siendo esta una condición clínica asociada a una importante morbimortalidad, con afectación de diferentes órganos y manifestaciones clínicas con severidad y frecuencias de presentación variables (7); por lo que en muchos casos su diagnóstico puede constituir un reto (8, 9). Ejemplo clásico de esta situación es el diagnóstico diferencial con entidades

como el pseudocushing o el hipercortisolismo no neoplásico, el cual se caracteriza por una activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, responsable de un hipercortisolismo de intensidad leve a moderada dependiente del ACTH, habitualmente transitorio, sin establecimiento de un síndrome de Cushing, siendo algunas de las principales condiciones implicadas en su desarrollo: los trastornos neuropsiquiátricos, el alcoholismo crónico, la obesidad resistente a la insulina, el síndrome de ovario poliquístico y la enfermedad renal en etapa terminal (10-12).

Cuando la enfermedad tiene un origen endógeno, la etiología más frecuente es un adenoma hipofisario productor de ACTH (Cushing dependiente de ACTH). De esta causa deriva aproximadamente el 80 % de los casos (13), donde esta condición se denomina enfermedad de Cushing (EC). El Cushing dependiente de ACTH por producción de ACTH ectópica se presenta en el 5 % de los casos (14).

La prevalencia de enfermedad de Cushing es de casi 40 casos por millón, mientras que la incidencia se encuentra en el rango entre 1,2 a 2,4 casos por millón personas/año, constituyéndose como una patología de baja prevalencia, generando así un reto aún mayor para su diagnóstico. El SC endógeno tiene una incidencia estimada de 0,2 a 5 casos por millón personas/año y una prevalencia de 39 a 79 casos por millón de personas/año en varias poblaciones; con una edad media de diagnóstico de 41 años y una relación mujer/hombre de 3:1 (1, 15). Además, los pacientes con enfermedad de Cushing tienen un aumento en la incidencia de enfermedad coronaria y falla cardíaca congestiva, aumentando su tasa de mortalidad de 3 a 4 veces respecto a la población general (16).

En Colombia, dadas las limitaciones socioeconómicas y demográficas, actualmente no se dispone de un registro que permita la adecuada caracterización de pacientes con enfermedad de Cushing. Estos pacientes también tienen importantes limitaciones relacionadas con la adecuada prestación de servicios de salud relacionadas con el tiempo requerido para acceder a la consulta médica con especialistas, la realización de estudios diagnósticos, la adquisición de las medidas terapéuticas indicadas,

entre otros. La frecuencia de presentación de las limitaciones puede variar por factores tales como el régimen de afiliación al sistema de salud y el lugar de residencia rural o urbano del paciente.

Este consenso de expertos se efectúa para establecer recomendaciones en diferentes apartados de la enfermedad de Cushing que sirvan como orientación (tanto a médicos de atención primaria como especialistas con alto nivel formativo), para mejorar la cadena de atención de los pacientes con enfermedad de Cushing en el panorama nacional.

## Objetivos

### General

Definir criterios diagnósticos, seguimiento, remisión y recaída de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos.

### Específicos

1. Definir las características demográficas y clínicas que llevan a la sospecha diagnóstica de la enfermedad de Cushing.
2. Determinar cuáles son las pruebas diagnósticas de laboratorio e imagen más indicadas para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing.
3. Establecer recomendaciones sobre el tratamiento disponible en Colombia para el paciente con enfermedad de Cushing, contemplando la eficacia y la seguridad del manejo:
  - a. Quirúrgico
  - b. Farmacológico
  - c. Radiocirugía
4. Determinar metas terapéuticas, tanto clínicas como paraclínicas, del tratamiento del paciente colombiano con enfermedad de Cushing.
5. Brindar recomendaciones para el seguimiento a largo plazo de los pacientes con enfermedad de Cushing.

## Materiales y métodos

La Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) elaboró un consenso empleando la metodología Delphi modificada (17).

Para considerar a un candidato para participar en el panel de expertos se tomaron en cuenta los siguientes criterios de la Joint Commission International (18):

- Credenciales: tener un diploma, una titulación o profundización en el área que se está tratando.
- Experticia: experiencia desde la práctica clínica en el manejo de pacientes con la patología, se plantean aproximadamente 25 casos de esta enfermedad huérfana y en el caso del neurocirujano deberá haber realizado de 25 a 50 cirugías de hipófisis por año.
- Producción intelectual: publicaciones del tema objeto del consenso.
- Comportamiento ético con el paciente, además de no haber conflictos de interés relevantes.
- Mejoramiento continuo: participación en juntas médicas, entrenamiento y actualización en el tema objetivo del consenso.
- No documentación de conflictos de interés relevantes que limiten su participación.

Se plantearon afirmaciones respecto a los criterios para realizar la sospecha clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente con enfermedad de Cushing en el contexto colombiano, las cuales fueron evaluadas de forma anónima por un grupo multidisciplinario de expertos clínicos del país con amplia experticia e idoneidad en el manejo de la enfermedad de Cushing (endocrinólogos y neurocirujanos), quienes fueron elegidos por muestreo no probabilístico.

La evaluación de cada afirmación se realizó empleando una escala tipo Likert (valores de 1 a 9) (19) para posteriormente definir si existe consenso o disenso a partir del porcentaje de respuesta grupal obtenido mediante la sumatoria de cada respuesta

individual y la división en el máximo puntaje posible a obtener por todo el grupo, en este caso, 81 de acuerdo con la escala de Likert. Se definió como consenso que aprueba la afirmación cuando el porcentaje de respuesta grupal obtenido fue  $\geq 70\%$ , se rechazó la afirmación cuando el valor obtenido fue  $\leq 30\%$  y se consideró disenso cuando el porcentaje de respuesta grupal obtenido fue entre 31 y 69% (20). Las preguntas que tuvieron disenso se discutieron de forma grupal mediante sesiones de discusión virtual para obtener los resultados finales.

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en tres bases de datos: Pubmed, Embase, Lilacs (anexo 1). Además, se realizó una búsqueda no sistemática en Google Scholar y se consideraron los artículos aportados por los expertos que conformaron el panel y que resultaban relevantes para responder a los objetivos del consenso. Se incluyeron para la revisión de evidencia, las referencias en inglés o en español publicadas en el periodo entre 2018 y 2023. Fueron descartadas las referencias en idiomas diferentes al inglés o al español que no se encontraran disponibles como texto completo, así como las referencias que no abordan temas relacionados con los objetivos definidos para el consenso.

La evaluación de calidad de la evidencia se llevó a cabo empleando la herramienta del Oxford Centre for Evidence Based Medicine: Levels of Evidence 2011, la cual categoriza los niveles de evidencia del I al V (21). Para este consenso se seleccionaron artículos dando prioridad a aquellos con el mejor grado de evidencia (niveles I y II). También se consideró incluir artículos de menor nivel de evidencia que aportasen información relevante y de interés para la discusión y respuesta a los objetivos del consenso.

Las preguntas por responder por el panel de expertos se formularon a través de la plataforma de Google Docs. Se realizó una serie de preguntas orientadas con el fin de que los expertos expresaran comentarios acerca de sus experiencias y opiniones. Por último, se llevaron a cabo cinco sesiones virtuales donde, de acuerdo con los resultados y de forma conjunta, se definieron las recomendaciones finales.

## Resultados

Los participantes del consenso evaluaron y contestaron una serie de preguntas realizadas mediante un cuestionario electrónico. Posteriormente, se realizó una retroalimentación controlada de los resultados, preservando el anonimato de las respuestas. En la primera ronda se presentó una serie de afirmaciones a analizar, se informaron los resultados a los participantes del consenso y se requirió de una segunda ronda de iteración para la discusión en los puntos donde se obtuvo disenso. Finalmente, se plantearon las recomendaciones de acuerdo con las respuestas obtenidas y se presentaron en una reunión grupal final (anexo 2).

### Recomendaciones de expertos

Las recomendaciones plasmadas a continuación se realizaron basadas en la opinión de expertos en el área de Endocrinología y Neurocirugía a través de un consenso desarrollado mediante metodología Delphi, que incluyó la evidencia científica disponible a enero del 2023 respecto a la sospecha clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente con enfermedad de Cushing.

### Sospecha clínica

1. En el paciente con enfermedad de Cushing, el diagnóstico de la enfermedad es más frecuente en pacientes de sexo femenino.
2. La edad en la que habitualmente se diagnóstica al paciente colombiano con enfermedad de Cushing se encuentra entre los 40 y los 50 años (puede variar en un rango de entre 25–50 años).
3. En el paciente con enfermedad de Cushing, el tiempo de evolución de los síntomas hasta la identificación de la enfermedad es de un rango de entre 2 y 10 años de evolución, debido a las diferentes características demográficas y sociales de los pacientes.
4. En el paciente con enfermedad de Cushing, las manifestaciones que motivan la consulta con el experto se relacionan con

la combinación de patologías relacionadas a la enfermedad de Cushing junto con la presencia de obesidad.

5. En el paciente con enfermedad de Cushing, las comorbilidades o las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad podrían incluir:
  - a. Sobrepeso u obesidad
  - b. Alteraciones del ciclo menstrual
  - c. Estrías violáceas mayores de 1 cm y pigmentadas
  - d. Fatiga/debilidad
  - e. Hirsutismo
  - f. Presencia de tres o más equimosis mayores de 1 cm
  - g. Adelgazamiento del pliegue cutáneo > 2 mm en la falange proximal del dedo medio de la mano no dominante
  - h. Síntomas relacionados a trastorno depresivo
  - i. Equimosis espontáneas
6. Las comorbilidades metabólicas del paciente con enfermedad de Cushing podrían incluir:
  - a. Alteración en el metabolismo de los carbohidratos (resistencia a la insulina o tolerancia alterada a la glucosa)
  - b. Hipertensión arterial
  - c. Dislipidemia
  - d. Obesidad central
7. Las comorbilidades cardiovasculares y respiratorias del paciente con enfermedad de Cushing podrían incluir:
  - a. Insuficiencia cardíaca
  - b. Enfermedad coronaria
  - c. Síndrome de apnea obstructiva del sueño

**Nota:** algunas manifestaciones como la insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria tuvieron disenso (anexo 2), sin embargo, durante el proceso de discusión se llegó al acuerdo, tomando como base la experiencia en pacientes locales. Así pues, estas son comorbilidades

- cardiovasculares que podrían detectarse en pacientes con enfermedad de Cushing.
8. Las comorbilidades osteoarticulares y musculares del paciente con enfermedad de Cushing podrían incluir:
    - a. Antecedente de fractura por fragilidad
    - b. Presencia de osteoporosis o baja masa ósea
    - c. Debilidad muscular de predominio proximal
  9. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing existe la predisposición a la presencia de infecciones.

### Diagnóstico

10. Se recomienda realizar tamizaje para enfermedad de Cushing mediante pruebas bioquímicas basales y dinámicas en pacientes con manifestaciones sugestivas de la enfermedad.
11. Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, realizar la medición de cortisol libre en orina (UFC), con medición concomitante de creatinina en 24 horas y reporte del volumen urinario para establecer el diagnóstico de la enfermedad (debe arrojar un resultado positivo en 2/3 muestras).
12. Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, realizar la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona oral a medianoche (PSDBD) (1 mg).
13. Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, realizar la medición de los niveles de cortisol salival a las 11 de la noche.
14. En pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, la confirmación se logra con la positividad de dos de tres de las siguientes pruebas: cortisol libre en orina de 24 h (UFC), prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD) o pérdida del ciclo circadiano evaluado con cortisol salival a las 11 de la noche.

**Nota:** son contraindicaciones o condiciones en las cuales debe considerarse el uso de otro test:

- a. Cortisol libre en orina de 24 h (UFC)
    - Insuficiencia renal
    - Dificultad para la recolección de orina
  - b. Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD)
    - Uso de terapia con estrógenos
    - Embarazo
    - Disminución de la absorción gastrointestinal
  - c. Cortisol salival a las 11 de la noche
    - Enfermedad periodontal
    - Trastornos de la salivación o sialoadenitis crónica
15. Los pacientes con signos y síntomas de exceso de cortisol, quienes tengan dos pruebas de tamizaje anormales, pueden diagnosticarse con hipercortisolismo.
    - a. UFC con niveles elevados en más de tres veces el límite superior normal en dos de tres muestras.
    - b. PSDBD con concentración de cortisol sérico a las 8 am mayor a 50 nmol/l ( $> 1,8 \mu\text{g/dl}$ ).
    - c. Cortisol salival elevado a las 11:00 pm.
  16. Un nivel normal de cortisol libre en orina de 24 h en dos de tres muestras y la supresión del cortisol sérico a menos de  $1,8 \mu\text{g/dl}$  durante la PSDBD excluyen la presencia de hipercortisolismo.
  17. Se confirma la presencia de hipercortisolismo cuando en las pruebas bioquímicas hay evidencia de un nivel elevado de cortisol libre en orina de 24 h en dos de tres muestras y la ausencia de supresión del cortisol sérico a menos de  $1,8 \mu\text{g/dl}$  durante la PSDBD.
  18. En pacientes con condiciones como embarazo, obesidad, depresión, diabetes mellitus pobremente controlada y alcoholismo crónico, se recomienda

- descartar hipercortisolismo no neoplásico o pseudocushing.
19. Una vez confirmado el hipercortisolismo, se recomienda realizar la medición de ACTH (hormona adrenocorticotropa) para categorizarlo como paciente ACTH dependiente o independiente.
  20. Los estudios imagenológicos se realizarán después de confirmada la existencia de hipercortisolismo, teniendo en cuenta si este es dependiente o no de ACTH y dirigiendo estos estudios a determinar el origen etiológico de la patología en silla turca, adrenal o ectópico.
  21. Con respecto a los niveles de ACTH:
    - a. Un nivel de ACTH menor de 5 pg/ml (Cushing ACTH independiente) permite identificar a los pacientes con síndrome de Cushing por adenoma adrenal, carcinoma o hiperplasia adrenales micro nodular o macro nodular.
    - b. En los pacientes que tienen un ACTH mayor de 15 pg/ml (Cushing ACTH dependiente), deberá considerarse la posibilidad de enfermedad de Cushing o de tumor ectópico.
    - c. En los pacientes con niveles de ACTH entre 5 y 15 pg/ml se sugiere realizar la prueba de estimulación con CRH cuando existe sospecha de hiperplasia adrenal asociada a la enfermedad de Cushing.
  22. En el Cushing ACTH dependiente, se recomienda para hacer la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico:
    - a. Prueba de estimulación con CRH (hormona liberadora de corticotropina) o con dDAVP (desmopresina): Aumento > 20 % en los niveles de cortisol y > 35 % en los niveles de ACTH
    - b. Prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD): Supresión > 50 % del cortisol basal
    - c. Muestreo del seno petroso inferior (MSPI) (tabla 1):

**Tabla 1.** Muestreo del seno petroso inferior

Caracterización	Prolactina SPI:P $\geq 1.8$
Enfermedad de Cushing	ACTC SPI:P $\geq 2$ basal o SPI:P $\geq 3$ luego de la desmopresina ACTH dominante/prolactina $\geq 1,3$
Origen central frente a ectópico	ACTH /prolactina normalizada SPI:P Hipofisiario > 0,8 frente a ectópico < 0,6
Lateralidad del adenoma hipofisiario	ACTH interseno $\geq 1,4$ basal o luego del estímulo

Nota: SPI:P: Seno petroso inferior:periferia.

Fuente: (49).

23. Se recomienda que en los pacientes con medición bioquímica que sugiere enfermedad de Cushing se debe realizar una resonancia magnética (RM) de silla turca simple y contrastada de 1,5 teslas o de 3 teslas (idealmente de 3 teslas), con difusión volumétrica mayor a 240 cortes y con estudios dinámicos de hipófisis, de acuerdo con la disponibilidad de cada centro de salud.
24. La ACTH estimulada con CRH o con desmopresina, que presenta una relación mayor de 2 o 3 respecto al nivel plasmático basal, favorece el diagnóstico de enfermedad de Cushing.
25. La supresión > 50 % del cortisol sérico durante la prueba de supresión con dexametasona y la evidencia de tumor en la RM de silla turca sugerirán enfermedad de Cushing.
26. En pacientes con síndrome de Cushing ACTH dependiente, en quienes se encuentre contraindicado realizar imágenes diagnósticas o con imágenes no conclusivas (tumores hipofisarios < 6 mm), se debe realizar cateterismo de senos petrosos inferiores para documentar el origen hipofisario versus ectópico de ACTH.
27. Sobre el cateterismo de los senos venosos petrosos inferiores:
  - a. Se recomienda realizarlo para demostrar el origen de ACTH
  - b. Se recomienda que sea realizado por un radiólogo y un equipo multidisciplinario con experticia en el procedimiento y en un centro de experiencia en el manejo de la patología
28. El tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, por lo tanto debe ser el tratamiento de primera línea en el paciente con enfermedad de Cushing.
29. Todos los pacientes con enfermedad de Cushing deberán recibir, previo a la intervención quirúrgica, un esquema de tromboprofilaxis, de acuerdo con el protocolo de cada institución.
30. Se recomienda como tratamiento primario la cirugía endonasal, realizada por un neurocirujano especializado en cirugía de hipófisis y base del cráneo con experiencia de 25 procedimientos al año.
31. La intención de la cirugía endonasal endoscópica es la resección completa del tumor, no hacer un *debulking*.
32. Los niveles de cortisol sérico medidos luego de 48 horas de la intervención quirúrgica con valores < 1,8 ug/dl y luego de 3 a 5 días de la intervención quirúrgica con valores < 5 ug/dl se consideran como evidencia de curación.
33. En el paciente con enfermedad de Cushing que recibió tratamiento con cirugía de hipófisis, quien presenta enfermedad persistente, se recomienda la reintervención quirúrgica solo si hay evidencia de remanente visible en la RM de control posquirúrgico.
34. En todo paciente con enfermedad de Cushing operado de tumor de hipófisis debe realizarse una RM de tres teslas, difusión volumétrica y dinámica contrastada luego de 24 horas posoperatorias que confirmen la resección completa del tumor, además del perfil bioquímico.
35. Considerar el tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario en los siguientes casos:
  - a. No candidatos a intervención quirúrgica (pacientes con alto riesgo quirúrgico, en donde deben controlarse primero sus comorbilidades).
  - b. Pacientes que no deseen la intervención quirúrgica una vez explicado que se trata de la primera opción para controlar la enfermedad.
  - c. Como medida terapéutica provisional en espera de la intervención quirúrgica.

## Tratamiento

28. El tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, por lo tanto debe ser el tratamiento de primera línea en el paciente con enfermedad de Cushing.
29. Todos los pacientes con enfermedad de Cushing deberán recibir, previo a la

36. Se recomienda individualizar el tratamiento farmacológico para todos los pacientes con enfermedad de Cushing según el escenario clínico, la gravedad del hipercortisolismo y las comorbilidades asociadas.
37. Hay pacientes con enfermedad de Cushing que, de acuerdo con su gravedad, requieren de tratamiento farmacológico en el intervalo de tiempo previo a ser llevados a cirugía.
38. El tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad de Cushing se deberá individualizar de acuerdo con las características demográficas y clínicas y a la gravedad de la enfermedad.
39. Entre las terapias farmacológicas a considerar se recomiendan:
- Pasireotide: vigilar glucemia por riesgo de aparición de hiperglucemia
  - Ketoconazol: recomendando hacer seguimiento a la función hepática
  - Osilodrostat: se deben iniciar dosis de 2 miligramos e ir titulando la dosis según respuesta clínica. Es importante la valoración por psiquiatría en los pacientes que reciban este medicamento, además de vigilar la aparición de insuficiencia suprarrenal
  - Metirapona: se debe iniciar con una dosis de 500 mg y se puede llegar a 6 gr al día de acuerdo a la respuesta clínica. Se debe estar atento al desarrollo de una insuficiencia adrenal y a los efectos gastrointestinales y el hiperandrogenismo en mujeres
40. Se podría considerar la prescripción de cabergolina en terapia combinada con cualquiera de las opciones ya mencionadas como segunda alternativa terapéutica cuando no hay respuesta a alguna de las opciones anteriores.
41. Se recomienda pensar en la radiocirugía en pacientes con enfermedad de Cushing:
- a. En aquellos pacientes con contraindicaciones, para quienes no hay opción quirúrgica o en pacientes que tienen tumor residual y sin respuesta a tratamiento médico.
  - b. Se considera que deberá ser una junta médica quien defina el uso de radiocirugía, esta deberá estar conformada por un equipo multidisciplinario de profesionales con experticia en el manejo de patología hipofisiaria.
42. Considera que el tiempo para realizar el seguimiento al paciente con enfermedad de Cushing por parte del médico especialista en Endocrinología y por el neurocirujano, posterior a la intervención quirúrgica, debería ser de entre 2 y 4 semanas.
43. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria se deberán realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento individualizados, de acuerdo con la disponibilidad de estos en cada institución y durante las siguientes etapas luego del postoperatorio:
- I. Si el paciente posterior a la cirugía tiene suplencia o no con corticoesteroides
  - II. Seguimiento posquirúrgico
  - III. Seguimiento luego de 2 a 4 semanas
  - IV. Seguimiento para evaluar recurrencia (3 meses)
- Los paraclínicos que se seleccionan de acuerdo con su disponibilidad y en cada IPS son:
- a. UFC de 24 horas
  - b. Cortisol salival tomado a las 11:00 pm (emplearlo si está disponible en la institución de salud)
  - c. Cortisol con posdosis bajas de dexametasona
  - d. ACTH sérica
  - e. Resonancia magnética hipofisiaria: para el seguimiento por neurocirugía se recomienda la resonancia de control en 24 horas o máximo

- 48 horas y para el seguimiento por endocrinólogo se recomienda realizar una resonancia de control a las 12 semanas
- f. Paciente en contexto de tratamiento con corticoides que se deberá reevaluar individualizando cada caso.
44. Para considerar al paciente con control de la enfermedad, luego de la intervención quirúrgica primaria, se deberán evidenciar los siguientes hallazgos bioquímicos:
- Cortisol basal al primer día posoperatorio < 1,8 ug/dl
  - Cortisol nadir tras la cirugía menor de 5 ug/dl
  - ACTH sérica baja (menor de 5 pg/ml)
  - Resonancia magnética hipofisaria con ausencia de remanente tumoral
45. En caso de persistir la enfermedad, luego del manejo quirúrgico inicial, se puede plantear una segunda intervención si en la resonancia de control hay tumor visible abordable quirúrgicamente en la reintervención. Al igual que la cirugía primaria, deberá ser realizada por un neurocirujano con experticia en cirugía de hipófisis:
- Tumor no visible con claridad pero con hipófisis visible en región sellar
  - En evidencia de persistencia de la enfermedad

## Seguimiento

46. La terapia farmacológica se usa en casos en los que se contraindique la cirugía o que el paciente rechace el procedimiento quirúrgico.
47. En el paciente con enfermedad de Cushing se recomienda valoración clínica y bioquímica de su estado en forma periódica, con vigilancia de por vida.
48. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en los pacientes con enfermedad de Cushing, se recomendaría realizar los siguientes paraclínicos:
- Perfil lipídico

- Hemoglobina glicada
- Glucemia
- Pruebas para la detección de hipercortisolismo: PSDBD, cortisol salival a las 11:00 pm y UFC en 24 horas
- Monitoreo de presión arterial
- EKG
- Ecocardiografía (de acuerdo con los hallazgos de la evaluación clínica )
- Potasio (K+) sérico
- Densitometría ósea

## Discusión

Debido a su baja incidencia, la enfermedad de Cushing se considera una enfermedad rara. Su diagnóstico se realiza con frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad, cuando ya se presentan complicaciones (22). En el contexto de Colombia, esta situación puede estar relacionada en parte con limitaciones relacionadas con la adecuada prestación de servicios de salud, tales como el tiempo requerido para acceder a la consulta médica con especialistas en Endocrinología y Neurocirugía, realización de estudios diagnósticos y adquisición de las medidas terapéuticas indicadas.

La evidencia científica sobre esta patología en aspectos como el diagnóstico, las alternativas terapéuticas y la respuesta al tratamiento se encuentra en constante actualización. El diagnóstico temprano de la enfermedad requiere un alto índice de sospecha clínica (23), así como el direccionamiento oportuno a un centro de atención en donde se pueda llevar a cabo la evaluación por un equipo multidisciplinario de expertos con experiencia en la enfermedad, y en donde se tengan disponibles las herramientas de laboratorio e imagenología, que permitan realizar el diagnóstico con la mayor precisión, como es recomendado por consensos internacionales (24), ya que demorar el diagnóstico empeorará el pronóstico, como se ha descrito en diferentes estudios (25).

En Colombia, al no contarse con un registro de datos de los pacientes que padecen la enfermedad en el país, se toma como referencia para identificar

las manifestaciones clínicas que llevan a la sospecha de la enfermedad y los hallazgos en los paraclínicos que orientan su diagnóstico, según los estudios observacionales desarrollados por autores del contexto local y regional (26–29).

El presente consenso recomienda, ante la sospecha clínica de la enfermedad, que es necesario realizar pruebas bioquímicas inicialmente para establecer la presencia de hipercortisolismo, alineándose a los estándares internacionales (23, 24) y, posteriormente, para establecer el diagnóstico etiológico probable de la enfermedad y su origen hipofisario (30). La determinación del cortisol libre en orina de 24 horas, el cortisol salival a las 11:00 pm y la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona constituyen estudios de escrutinio adecuados para el estudio de hipercortisolismo (31) y la posterior medición de la ACTH, apuntando el diagnóstico hacia la etiología hipofisaria (32). Apoyado por la evaluación radiológica para la identificación del adenoma hipofisario, estas son las recomendaciones del consenso para la ruta diagnóstica soportada en la experiencia desde la práctica clínica del panel de expertos, así como también por recomendación de grupos de expertos de la región que han desarrollado trabajos de investigación en torno a esta patología (33).

En cuanto al tratamiento del paciente con enfermedad de Cushing, el presente consenso es claro en recomendar como primera medida terapéutica a instaurar, la cirugía hipofisaria, tal como lo indica la evidencia científica y los estamentos internacionales (34, 35); cirugía que debería ser realizada por un neurocirujano con entrenamiento e idoneidad en cirugía de hipófisis y base del cráneo, de acuerdo con las recomendaciones y los consensos internacionales, en donde se busque la resección completa del tumor, evitando en lo posible no generar complicaciones como el panhipopituitarismo, la diabetes insípida, entre otras; sin embargo, al tener en cuenta que la respuesta al manejo quirúrgico, así como el desarrollo de comorbilidades posteriores a la intervención varía en cada paciente, se deberá individualizar el manejo de cada caso de acuerdo con los resultados evidenciados durante el seguimiento (36).

Respecto al tratamiento farmacológico, vale mencionar que el presente consenso lo recomienda como opción terapéutica en pacientes que se encuentran en espera de ser intervenidos quirúrgicamente y en aquellos en quienes no se ha podido realizar la intervención quirúrgica o con enfermedad persistente después del tratamiento quirúrgico, e incluso en pacientes que no desean tratamiento quirúrgico, cuyo uso ha demostrado ser efectivo en el control de la enfermedad (37); aunque actualmente las alternativas disponibles en el mercado nacional para el tratamiento de la enfermedad de Cushing son escasas y no se cuenta con estudios cabeza a cabeza que indiquen cuál de ellas podría considerarse como opción de primera línea de manejo. A pesar de todo, este panel recomienda siempre individualizar cada caso de acuerdo con las características demográficas, clínicas y la severidad de la enfermedad (38). Adicionalmente, resulta trascendental realizar gestión del riesgo farmacológico una vez se inicia un medicamento, esto con la finalidad de disminuir la probabilidad de eventos adversos asociados a su uso (39).

En relación con el tratamiento mediante radiocirugía, como indica la evidencia, esta puede ser efectiva especialmente en pacientes con enfermedad de Cushing recurrente a pesar del tratamiento primario (40), sin embargo, dada la baja frecuencia y la poca experiencia para este tipo de terapia en el país, se recomienda que la decisión de su uso deba estar precedida por una junta médica multidisciplinaria de expertos y en un centro con experiencia en su aplicación.

En la enfermedad de Cushing, los objetivos del tratamiento como son el control bioquímico y la reducción de la masa tumoral, están dirigidos a disminuir la morbilidad asociada a la progresión de la enfermedad y a mejorar la calidad de vida del paciente, siempre teniendo en cuenta la seguridad de las opciones terapéuticas, con el fin de limitar el desarrollo de eventos adversos (41, 42), sin olvidar que en lo posible deberá ser un manejo costo-efectivo y adaptado a las características clínicas y sociodemográficas de cada paciente. Vale mencionar el osilodrostat como una alternativa de tratamiento farmacológico para el paciente con enfermedad de Cushing que ha demostrado ser efectiva y se encuentra actualmente disponible

en Colombia con aprobación para su uso en esta indicación.

El diagnóstico adecuado y la individualización de cada paciente juegan un papel crucial para escoger la mejor opción de tratamiento en cada situación, siendo una de las piedras angulares la detección oportuna a partir de una alta sospecha de la enfermedad en atención primaria, lo cual plantea la necesidad de adoptar una conducta más activa, destinada a realizar una sospecha clínica temprana y orientada a realizar el diagnóstico de la enfermedad en estadios iniciales, con el fin de ofrecer un tratamiento oportuno y reducir de esta manera los daños causados por el exceso de cortisol circulante (43).

El adecuado seguimiento de la enfermedad también resulta de gran importancia en el desarrollo de una evolución clínica favorable, con el objetivo de lograr las metas terapéuticas definidas como control bioquímico de la enfermedad (44, 45). Durante el seguimiento, es preciso realizar los ajustes que sean requeridos al tratamiento, con el fin de mantener al paciente en estas metas, además de diagnosticar y tratar de forma oportuna las comorbilidades sistémicas que puedan desarrollarse como parte del curso clínico de la enfermedad de Cushing (46).

En Colombia, resulta de vital importancia el diseño y la implementación del registro nacional de pacientes con enfermedad de Cushing, el cual permita tener una mejor comprensión de la patología en pacientes con características demográficas propias de la práctica asistencial local. Así, se pueden conocer con mayor detalle las características demográficas y clínicas de este grupo de pacientes, permitiendo realizar análisis orientados a identificar factores pronósticos, entre otros (47, 48). A través de una mejor caracterización de la población colombiana que tiene este diagnóstico, se abrirán las posibilidades a desarrollar un mayor número de investigaciones en torno a esta enfermedad, lo que ayudará así al desarrollo de estrategias para fortalecer los conocimientos acerca de los aspectos relacionados al diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad de Cushing, a promover campañas de educación continuada con los médicos de

atención primaria, médicos especialistas y, en general, con los profesionales de la salud que realicen cualquier clase de intervención hacia este grupo de pacientes, enfocándose en la capacitación sobre los conocimientos básicos de esta patología.

## Conclusión

La enfermedad de Cushing es una patología cuya historia natural es insidiosa y que requiere de una mayor capacitación del personal médico involucrado en el proceso de atención de este grupo de pacientes, desde la atención primaria hasta el especialista con mayor nivel formativo, lo que incluye conocimientos que permitan realizar un diagnóstico correcto y oportuno a partir de la sospecha clínica, la individualización de cada caso para elegir la mejor opción terapéutica y el establecimientos de metas durante el seguimiento, las cuales permitan la adecuada vigilancia del control de la enfermedad, así como la detección y el manejo oportuno de comorbilidades que puedan aparecer a lo largo del tiempo, con la evolución de la enfermedad.

Con el fin de orientar el adecuado abordaje del paciente con enfermedad de Cushing, el presente manuscrito plasma las principales recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de este grupo de pacientes, basadas en la opinión de expertos y como resultado de un proceso de consenso, dentro de las cuales vale resaltar:

I) El diagnóstico de la enfermedad de Cushing de forma oportuna requiere de un alto índice de sospecha basado en las manifestaciones clínicas y las comorbilidades más frecuentes.

II) Los pacientes deben ser referidos de forma temprana a un centro de atención en salud, donde la confirmación se diagnostica, y donde el tratamiento y el seguimiento pueden llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario de clínicos con experticia en el manejo de enfermedad.

III) Los pacientes con signos y síntomas de exceso de cortisol que tengan resultados anormales en dos de las tres pruebas de tamizaje recomendadas pueden diagnosticarse con hipercortisolismo.

IV) El manejo quirúrgico debe ser la primera opción de tratamiento a considerar en el paciente con enfermedad de Cushing.

V) Se deben brindar al paciente las opciones terapéuticas disponibles, de acuerdo con las características clínicas y, en lo posible, sociodemográficas de cada caso.

Es necesario continuar fortaleciendo el conocimiento y la sensibilización en torno a la enfermedad de Cushing en el panorama nacional, con el fin de ofrecer mejores resultados clínicos y de calidad de vida a este grupo de pacientes.

### Agradecimientos

Los autores del consenso expresan su agradecimiento a la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo por el apoyo brindado en el desarrollo de este proyecto, encaminado a la educación médica continuada y dirigida a médicos de atención primaria y especialistas de Colombia. Además, agradece el apoyo en la planeación y el desarrollo del proyecto a la compañía Neurobusiness®.

### Contribución de los autores

Henry Tovar Cortez, William Rojas García, Francisco Guzmán Perlaza, Alin Abreu Lomba, Alejandro Pinzón Tovar, Luis Syro Moreno, Jhonayro Gutiérrez Restrepo, Alejandro Román-González y Leonardo Rojas Melo establecieron las recomendaciones del consenso, mientras que Nelson Guerra Rodríguez realizó el diseño metodológico, el direccionamiento del consenso y realizó la redacción del manuscrito científico.

### Declaración de fuentes de financiación

El desarrollo del consenso fue financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE).

### Conflicto de interés

Los participantes de este consenso declaran que recibieron honorarios de la Asociación

Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

### Implicaciones éticas

Los autores no tienen implicaciones éticas por declarar en la elaboración, escritura o publicación de este artículo.

### Referencias

- [1] Findling J, Raff H. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3746–53. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0997>
- [2] Aron DC. Cushing's Syndrome from Bedside to Bench and Back: A Historical Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 jun.;34(2):257–69. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.01.011>
- [3] Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>
- [4] Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet.* 2006 my.;367(9522):1605–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)8699-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)8699-6)
- [5] Jeong Y, Han H, Lee H, Yang J, Jeong J, Ki Choi M, et al. A pilot study evaluating steroid-induced diabetes after antiemetic dexamethasone therapy in chemotherapy-treated cancer patients. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1429–37. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.464>
- [6] Hwang J, Weiss R. Steroid-induced diabetes: A clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):96–102. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2486>
- [7] Araya AV, Liberman C, Munizaga C, Pineda P, Barberán M, Cordero F, et al. Combination of High Prevalence Sign/Symptom Pairs: An Approach to the Diagnosis of Cushing's Syndrome. En: *Adrenal Glands - The*

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

- Current Stage and New Perspectives of Diseases and Treatment [Working Title]. IntechOpen; 2022 [citado 2023, agosto 8]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/83273>
- [8] Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 jun.;47(2):259–73. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.001>
- [9] Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 mzo.;37(1):135–49. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.010>
- [10] Chabre O. The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism"). *Ann Endocrinol.* 2018 jun.;79(3):138–45. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.04.017>
- [11] Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009 febr.;56(2):71–84. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70555-8](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70555-8)
- [12] Pecori Giraldi F. PseudoCushing: why a clinical challenge? *J Endocrinol Invest.* 2015 oct.;38(10):1137–9. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0296-5>
- [13] Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:1–7. <https://doi.org/10.1155/2013/893781>
- [14] Tritos N, Biller B, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):279–89. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.12>
- [15] Raff H, Sharma S, Nieman L. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol.* 2014;4(2):739–69. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130035>
- [16] Clayton RN. Cardiovascular complications of Cushing's syndrome: Impact on morbidity and mortality. *J Neuroendocrinol.* 2022 ag.;34(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13175>
- [17] García Valdés M, Suárez Marín M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. *Rev Cuba Salud Pública.* 2013;39(2):253–67.
- [18] Joint Commission international. Accreditation standards for Hospitals; 2021. [https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/hospital-and-amc/jci-errata-standards-only\\_7th-ed-hospital.pdf](https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/hospital-and-amc/jci-errata-standards-only_7th-ed-hospital.pdf)
- [19] Matas A. Diseño del formato de escalas tipo Likert: un estado de la cuestión. *Rev Electrónica Investig Educ.* 2018 febr. 9;20(1):38. <https://doi.org/10.24320/redie.2018.20.1.1347>
- [20] Patrão Neves M. Consensus. En: ten Have H, editor. *Encyclopedia of Global Bioethics.* Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 14 de abril de 2023]. p. 1–9. Disponible en: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-05544-2\\_119-1](https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-05544-2_119-1)
- [21] Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. The 2011 Oxford CEbm Levels of Evidence (Introductory Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Internet]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
- [22] Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):41. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-41>
- [23] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 ag.;100(8):2807–31. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
- [24] Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al.

- Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 dic.;9(12):847-75. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
- [25] Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 mzo. 1;105(3):e12-22. <https://doi.org/10.1210/clinem/dg136>
- [26] Pinzon-Tovar A, Oviedo-Cali M, Jimenez-Salazar S, Mendez H, Buitrago-Toro K. Hiperkortisolismo severo e hipocalcemia recurrente. *Acta Méd Perú.* 2022 ag.;39(2). <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/2363>
- [27] Gutiérrez-Restrepo J, Román-González A. Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cancerol.* 2016 oct.;20(4):175-82. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2016.03.001>
- [28] Syro L, Rotondo F, Kovacs K, Korbonits M. Clinicopathologic features of familial pituitary adenomas. *Diagn Histopathol.* 2016;22(3):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.02.004>
- [29] García Botina HD, Lara Botina DR, Mauricio Sánchez F, Román González A. Presentación de tres casos y revisión en la literatura: Síndrome de Cushing. *Arch Med Manizales.* 2017 dic. 6;17(2):415-24. <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.2403.2017>
- [30] Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009 febr.;56(2):71-84. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70555-8](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70555-8)
- [31] Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BM, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 jun. 1;105(6):2081-94. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa105>
- [32] Savas M, Mehta S, Agrawal N, van Rossum EF, Feelders RA. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 nov. 23;107(11):3162-74. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>
- [33] Espinosa de los Monteros-Sánchez A. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Rev Endocrinol Nutr.* 2007;15(4):S3-12.
- [34] Rizk A, Honegger J, Milian M, Psaras T. Treatment Options in Cushing's Disease. *Clin Med Insights Oncol.* 2012 en.;6:CMO.S6198. <https://doi.org/10.4137/CMO.S6198>
- [35] Honegger J, Nasi-Kordhishti I. Surgery and perioperative management of patients with Cushing's disease. *J Neuroendocrinol.* 2022 ag.;34(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13177>
- [36] Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Martínez San Millán JS, Rebolledo G, Pian H, Ruz-Caracuel I, et al. Postoperative management of patients with pituitary tumors submitted to pituitary surgery. Experience of a Spanish Pituitary Tumor Center of Excellence. *Endocrine.* 2020 jul.;69(1):5-17. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02247-y>
- [37] Feelders RA, Hofland LJ. Medical Treatment of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 febr.;98(2):425-38. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3126>
- [38] Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Front Endocrinol.* 2020 dic. 8;11:648. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00648>
- [39] Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman LK, Hofland LJ, Lacroix A. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 abr.;7(4):300-12. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30155-4)

- [40] Hughes JD, Young WF, Chang AY, Link MJ, Garces YI, Laack N, et al. 209 Radiosurgical Management of Patients With Persistent or Recurrent Cushing's Disease After Prior Transsphenoidal Surgery: A Management Algorithm Based on a 25-Year Experience. *Neurosurgery*. 2018 sept. 1;65(supl. 1):118. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy303.209>
- [41] Pence A, McGrath M, Lee SL, Raines DE. Pharmacological management of severe Cushing's syndrome: the role of etomidate. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022 en.;13:204201882110585. <https://doi.org/10.1177/20420188211058583>
- [42] Santos A, Resmini E, Martínez Momblán MA, Valassi E, Martel L, Webb SM. Quality of Life in Patients With Cushing's Disease. *Front Endocrinol*. 2019 dic. 11;10:862. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00862>
- [43] Serban AL, Del Sindaco G, Sala E, Carosi G, Indirli R, Rodari G, et al. Determinants of outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease in a single-centre series. *J Endocrinol Invest*. 2020 my.;43(5):631-9. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01151-1>
- [44] Le Marc'hadour P, Muller M, Albarel F, Coulon AL, Morange I, Martinie M, et al. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 ag.;83(2):216-22. <https://doi.org/10.1111/cen.12739>
- [45] Guignat L, Bertherat J. Long-term follow-up and predictors of recurrence of Cushing's disease. *J Neuroendocrinol*. 2022 ag.;34(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13186>
- [46] Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015 abr.;18(2):188-94. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0645-6>
- [47] Scherthaner-Reiter MH, Siess C, Gessl A, Scheuba C, Wolfsberger S, Riss P, et al. Factors predicting long-term comorbidities in patients with Cushing's syndrome in remission. *Endocrine*. 2019 abr.;64(1):157-68. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1819-6>
- [48] Ferràu F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 oct.;173(4):M133-57. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0354>
- [49] Pinzón A, Rojas W, Tovar H, editores. *Tratado de hipófisis*. Bogotá: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE); 2022.

## Anexos

## Anexo 1. Algoritmos de búsqueda sistemática en bases de datos

Base de datos	Algoritmos de búsqueda	Artículos seleccionados
Pubmed	(((Cushing Disease[MeSH Terms] OR (Cushing Syndrome[MeSH Terms]) OR (Pituitary Cushing Disease[MeSH Terms])) AND ((Clinical Diagnosis) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR (Diagnostic imaging) OR (Diagnostic Techniques and Procedures) OR (Pituitary Function Tests) OR (Diagnosis) OR (Diagnosis, Differential) OR (Early Diagnosis))) AND (((((((((((Therapeutics[MeSH Terms] OR (Medication Therapy Management[MeSH Terms])) OR (Surgical Procedures, Operative[MeSH Terms])) OR (Drug Therapy[MeSH Terms])) OR (Practice Guideline[MeSH Terms])) OR (Adverse Drug Reaction Reporting Systems[MeSH Terms])) OR (Treatment Protocols[MeSH Terms])) OR (Pharmacotherapy[MeSH Terms])) OR (Emergency Treatments[MeSH Terms])) OR (Ablation Techniques[MeSH Terms]))) AND (((Outcome and Process Assessment, Health Care[MeSH Terms]) OR (After Treatment[MeSH Terms])) OR (Recontact[MeSH Terms])) OR (Follow Up Care[MeSH Terms])) Filters: in the last 5 years, English, Spanish	30
Lilacs	((Cushing Disease) OR (Cushing Syndrome)) AND ((diagnosis) OR (medication therapy management) OR (practice guideline) OR (outcome AND process assessment, health care)) AND AND ( db:("LILACS") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022])	25
Embase	('cushing disease'/exp OR 'cushing disease' OR 'cushing syndrome'/exp OR 'cushing syndrome') AND ('clinical diagnosis'/exp OR 'clinical diagnosis' OR 'laboratory diagnosis'/exp OR 'laboratory diagnosis' OR 'diagnostic imaging'/exp OR 'diagnostic imaging' OR 'pituitary function test'/exp OR 'pituitary function test') AND ('drug therapy'/exp OR 'drug therapy' OR 'medication therapy management'/exp OR 'medication therapy management' OR 'surgery'/exp OR surgery) AND ('follow up'/exp OR 'follow up' OR 'health care quality'/exp OR 'health care quality' OR 'aftercare'/exp OR aftercare) AND [2017-2022]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim	60

Fuente: elaboración propia.

## Anexo 2. Preguntas y resultados

Afirmación	Promedio	Mediana	% de respuesta	Resultado
1. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, la sospecha diagnóstica de la enfermedad es mayor en pacientes de sexo femenino	7,875	8	87,50	Consenso
2. La edad en la que habitualmente se diagnostica al paciente colombiano con enfermedad de Cushing se encuentra entre los 30 a 40 años	7,25	8	86,11	Consenso
3. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, el tiempo de evolución de los síntomas hasta la identificación diagnóstica es en promedio 8 años con un rango de entre 5 a 10 años de evolución	7,875	7	58,33	Disenso
4. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones cardinales que motivan la consulta con el experto se relacionan con el sobrepeso y la obesidad	7,25	7	77,78	Consenso
5a. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [sobrepeso u obesidad]	7,875	8	84,72	Consenso
5b. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [aumento del tejido adiposo, cara de luna llena, giba y obesidad central]	7,25	9	95,83	Consenso
5c. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [alteraciones del ciclo menstrual]	7,875	7	80,56	Consenso
5d. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [estrías violáceas mayores de 1 cm y pigmentadas]	7,25	9	87,50	Consenso
5e. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [fatiga/debilidad]	7,875	8	86,11	Consenso

5f. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [hirsutismo]	7,25	7	81,94	Consenso
5g. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [presencia de tres o más equimosis mayores de 1 cm]	7,875	7	79,17	Consenso
5h. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [atrofia cutánea (adelgazamiento del pliegue cutáneo > 2 mm en la falange proximal del dedo medio de la mano no dominante)]	7,25	8	80,56	Consenso
5i. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [síntomas de trastorno depresivo]	7,875	8	84,72	Consenso
5j. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [equimosis faciales espontáneas]	7,25	7	65,28	Disenso
6a. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas metabólicas más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [alteración en el metabolismo de los carbohidratos (resistencia a la insulina o tolerancia alterada a la glucosa)]	7,875	8	90,28	Consenso
6b. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas metabólicas más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [hipertensión arterial]	7,25	8	90,28	Consenso
6c. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas metabólicas más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [dislipidemia]	7,875	8	86,11	Consenso
6d. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas metabólicas más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [obesidad central]	7,25	9	95,83	Consenso

7a. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardiovasculares y respiratorias más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [insuficiencia cardíaca]	7,875	6	66,67	Disenso
7b. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardiovasculares y respiratorias más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [enfermedad coronaria]	7,25	6	69,44	Disenso
7c. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardiovasculares y respiratorias más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [síndrome de apnea obstructiva del sueño]	7,875	8	77,78	Consenso
7d. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardiovasculares y respiratorias más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [enfermedad tromboembólica]	7,25	7	77,78	Consenso
8a. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas osteoarticulares y musculares más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [antecedente de fractura por fragilidad]	7,875	8	86,11	Consenso
8b. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas osteoarticulares y musculares más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [presencia de osteoporosis o baja masa ósea]	7,25	8	87,50	Consenso
8c. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas osteoarticulares y musculares más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [debilidad muscular de predominio proximal]	7,875	9	93,06	Consenso
9. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing existe predisposición a la presencia de infecciones	7,25	7	84,72	Consenso
10. Se recomienda realizar tamizaje mediante pruebas bioquímicas y dinámicas de laboratorio en pacientes colombianos con manifestaciones características de la enfermedad de Cushing e individuos con enfermedades o patologías inusuales, en relación con su edad, manifestaciones progresivas y múltiples consistentes con síndrome de Cushing y en aquellos con incidentaloma adrenal	7,875	9	93,06	Consenso

11. Se recomienda en los pacientes colombianos con sospecha clínica de hipercortisolismo realizar la medición de cortisol libre en orina (UFC) de 24 h con medición concomitante de cr en 24 horas y reporte del volumen urinario para establecer el diagnóstico de la enfermedad	7,25	9	97,22	Consenso
12. Se recomienda en los pacientes colombianos con sospecha clínica de hipercortisolismo realizar la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD)	7,875	9	91,67	Consenso
13. Se recomienda en los pacientes colombianos con sospecha clínica de hipercortisolismo realizar la medición de los niveles de cortisol salival a las 11 pm	7,25	9	93,06	Consenso
14. En pacientes colombianos con sospecha clínica de hipercortisolismo, la confirmación se logra con la positividad de dos de tres de las siguientes pruebas: cortisol libre en orina de 24 h (UFC), prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD) o cortisol salival	7,875	9	95,83	Consenso
15a. Los pacientes con signos y síntomas de exceso de corticoides, quienes tengan dos pruebas de tamizaje anormales, pueden diagnosticarse con hipercortisolismo: [UFC con niveles elevados de más de tres veces el límite superior normal en dos de tres muestras]	7,25	9	94,44	Consenso
15b. Los pacientes con signos y síntomas de exceso de corticoides, quienes tengan dos pruebas de tamizaje anormales, pueden diagnosticarse con hipercortisolismo: [PSDBD con concentración de cortisol sérico a las 8:00 am es > 50 nmol/l (1,8 µg/dl)]	7,875	8	81,94	Consenso
16. Un nivel normal de cortisol libre en orina de 24 h en dos de tres muestras y la supresión del cortisol sérico a menos de 1,8 µg/dl durante la PSDBD excluyen la presencia de hipercortisolismo	7,25	8	81,94	Consenso
17. Un nivel elevado de cortisol libre en orina de 24 h en dos de tres muestras y la ausencia de supresión del cortisol sérico a menos de 1,8 µg/dl durante la PSDBD confirman la presencia de hipercortisolismo	7,875	9	94,44	Consenso
18. En pacientes con estudios anormales se recomienda descartar causas de pseudocushing, como son el embarazo, la obesidad, la depresión, la diabetes mellitus pobremente controlada y el alcoholismo crónico	7,25	9	91,67	Consenso

19. Como prueba inicial se sugiere la medición de ACTH con ensayos ultrasensibles que permitan detectar los niveles de hormona adrenocorticotropa	7,875	9	86,11	Consenso
20. Los estudios imagenológicos se realizarán únicamente después de confirmada la existencia de hipercortisolismo, para demostrar si este es dependiente o no de ACTH y su etiología	7,25	9	97,22	Consenso
21a. Con respecto a los niveles de ACTH: [un nivel de ACTH menor de 5 pg/ml (Cushing ACTH independiente) permite identificar a los pacientes con síndrome de Cushing por adenoma, carcinoma o hiperplasia]	7,875	9	91,67	Consenso
21b. Con respecto a los niveles de ACTH: [en los pacientes que tienen ACTH mayor de 15 pg/ml, es decir Cushing ACTH dependiente, deberá considerarse la posibilidad de enfermedad de Cushing]	7,25	9	84,72	Consenso
21c. Con respecto a los niveles de ACTH: [pacientes con niveles de ACTH entre 5 y 15 pg/ml; generalmente se sugiere realizar prueba de estimulación con CRH cuando existe sospecha de hiperplasia adrenal asociada a la enfermedad de Cushing]	7,875	8	76,39	Consenso
22a. En el Cushing ACTH dependiente, se recomienda para hacer la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico: [prueba de estimulación con CRH (hormona liberadora de corticotropina) o con dDAVP (desmopresina)]	7,25	8	88,89	Consenso
22b. En el Cushing ACTH dependiente se recomienda para hacer la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico: [prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD)]	7,875	8	81,94	Consenso
22c. En el Cushing ACTH dependiente se recomienda para hacer la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico: [prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD)]	7,25	9	86,11	Consenso
23. Se recomienda que en los pacientes colombianos con medición bioquímica que sugiere enfermedad de Cushing se debe realizar una resonancia magnética (RM) cerebral de tres teslas simple, difusión, volumétrica mayor de 240 cortes y con estudios dinámicos de hipófisis	7,875	9	91,67	Consenso

24. La ACTH estimulada con CRH o con desmopresina, que presenta una relación mayor de dos o tres respecto a los niveles plasmáticos, favorece el diagnóstico de enfermedad de Cushing	7,25	9	93,06	Consenso
25. La supresión > 80 % del cortisol sérico durante la prueba de supresión con 8 mg de dexametasona en y la evidencia de tumor en la RM de hipófisis sugerirá enfermedad de Cushing	7,875	8	75,00	Consenso
26a. Se recomienda que en los pacientes colombianos con medición bioquímica diagnóstica de enfermedad de Cushing y en quienes se encuentre contraindicado realizar resonancia magnética, el diagnóstico imagenológico se realice con una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo con contraste	7,25	8	69,44	Disenso
26b. Sobre el cateterismo de los senos venosos petrosos inferiores se recomienda realizarlo para demostrar hipersecreción pituitaria de ACTH	7,875	9	84,72	Consenso
27. Sobre el cateterismo de los senos venosos petrosos inferiores se recomienda que se realice por un radiólogo intervencionista experimentado en el procedimiento	7,25	9	97,22	Consenso
28. El tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, por lo tanto, debe ser el tratamiento de primera línea en el paciente con enfermedad de Cushing de cualquier etiología	7,875	9	98,61	Consenso
29. Todos los pacientes con enfermedad de Cushing deberán recibir previo a la intervención quirúrgica un esquema de tromboprofilaxis	7,25	9	83,33	Consenso
30. La cirugía endonasal endoscópica realizada por un neurocirujano especializado en cirugía de hipófisis y base del cráneo es el tratamiento primario de elección en pacientes colombianos con la enfermedad de Cushing	7,875	9	95,83	Consenso
31. La medición de niveles de cortisol a las 48 horas del postoperatorio < 1,8ug/dl se considera como evidencia de curación	7,25	8	93,06	Consenso
32. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado con cirugía transesfenoidal o endoscópica, quien presenta enfermedad persistente, se recomienda la reintervención quirúrgica	7,875	8	87,50	Consenso

33. En todo paciente operado de tumor de hipófisis con enfermedad de Cushing debe realizarse una RM de tres teslas simple, difusión, volumétrica y dinámica contrastada que confirme la resección completa del tumor, además del perfil bioquímico	7,25	9	88,89	Consenso
34. La intención de la cirugía endonasal endoscópica es la resección completa del tumor, no hacer un debulking	7,875	9	97,22	Consenso
35a. Considera el tratamiento farmacológico como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario en los siguientes casos: [no candidatos a intervención quirúrgica (pacientes con alto riesgo quirúrgico, en donde debe controlarse primero sus comorbilidades)]	7,25	9	86,11	Consenso
35b. Considera el tratamiento farmacológico como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario en los siguientes casos: [que no desean la intervención quirúrgica una vez explicado al paciente que se trata de la primera opción para controlar la enfermedad]	7,875	9	86,11	Consenso
36a. En el paciente con enfermedad de Cushing de origen hipofisario, se consideraría el tratamiento farmacológico con alguna de las siguientes opciones terapéuticas: [inhibidores de la esteroidogénesis]	7,25	9	86,11	Consenso
36b. En el paciente con enfermedad de Cushing de origen hipofisario, se consideraría el tratamiento farmacológico con alguna de las siguientes opciones terapéuticas: [agentes de acción central ]	7,875	9	80,56	Consenso
36c. En el paciente con enfermedad de Cushing de origen hipofisario, se consideraría el tratamiento farmacológico con alguna de las siguientes opciones terapéuticas: [antagonista del receptor de glucocorticoides]	7,25	9	77,78	Consenso
37. Se recomienda individualizar el tratamiento farmacológico para todos los pacientes con enfermedad de Cushing según el escenario clínico, incluida la gravedad del hiper cortisolismo y las comorbilidades asociadas:	7,875	9	97,22	Consenso

38. Consideraría el uso de tratamiento radioterapéutico en sus pacientes con enfermedad de Cushing cuando hay persistencia o recurrencia de la enfermedad tras la segunda intervención quirúrgica; si se considera de muy alto riesgo quirúrgico o si hay mal control a pesar del tratamiento médico, intolerancia a la medicación o efectos adversos que contraindiquen la terapia farmacológica	7,25	8	80,56	Consenso
39a. En un paciente con enfermedad de Cushing que requiere tratamiento radioterapéutico recomendaría la radiocirugía por sobre la radioterapia convencional debido a: [menores efectos secundarios con la radioterapia como segundas neoplasias, lesiones del nervio óptico y del parénquima cerebral, o alteraciones vasculares]	7,875	9	94,44	Consenso
39b. En un paciente con enfermedad de Cushing que requiere tratamiento radioterapéutico recomendaría la radiocirugía por sobre la radioterapia convencional debido a: [menor tiempo de latencia para el control bioquímico de la enfermedad]	7,25	9	91,67	Consenso
40. Considera que en sus pacientes con enfermedad de Cushing con persistencia de la enfermedad a pesar del tratamiento médico debe practicarse radiocirugía en modalidad hipofraccionada mediante gamma knife, cyberknife o acelerador lineal	7,875	8	81,94	Consenso
41. En pacientes con enfermedad de Cushing en quienes se ha realizado radioterapia indicaría tratamiento farmacológico mientras se espera la respuesta médica a la radioterapia	7,25	9	95,83	Consenso
42. Considera que el tiempo para realizar el seguimiento al paciente con enfermedad de Cushing por parte del médico especialista en Endocrinología y por el neurocirujano, posterior a la intervención quirúrgica, debería ser luego de dos semanas	7,875	9	66,67	Consenso
43a. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [UFC de 24 horas]	7,25	9	97,22	Consenso
43b. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [cortisol salival tomado a la medianoche]	7,875	9	94,44	Consenso

43c. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [cortisol post dosis bajas de dexametasona]	7,25	8	73,61	Consenso
43d. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [ACTH sérica]	7,875	9	95,83	Consenso
43e. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [resonancia magnética hipofisaria]	7,25	9	97,22	Consenso
44a. Para considerar al paciente controlado de la enfermedad luego de la intervención quirúrgica primaria, se debe evidenciar [cortisol basal al primer día postoperatorio < 1,8 ug/dl]	7,875	8	90,28	Consenso
44b. Para considerar al paciente controlado de la enfermedad luego de la intervención quirúrgica primaria, se debe evidenciar [cortisol nadir tras la cirugía menor de 5 ug/dl]	7,25	8	93,06	Consenso
44c. Para considerar al paciente controlado de la enfermedad luego de la intervención quirúrgica primaria, se debe evidenciar [ACTH sérica baja (menor de 5 pg/ml)]	7,875	8	91,67	Consenso
44d. Para considerar al paciente controlado de la enfermedad luego de la intervención quirúrgica primaria, se debe evidenciar [resonancia nuclear magnética hipofisaria con ausencia de remanente tumoral]	7,25	8	90,28	Consenso
45. En caso de persistir la enfermedad, luego del manejo quirúrgico inicial, se puede plantear una segunda intervención	7,875	9	83,33	Consenso
46. La terapia farmacológica se usa en casos en los que se contraíndique la cirugía o que el paciente rechace el procedimiento quirúrgico	7,25	9	93,06	Consenso
47a. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria en quien no hay evidencia de control de la enfermedad de acuerdo con el perfil bioquímico, usted recomendaría iniciar terapia farmacológica con: [ketoconazol]	7,875	9	84,72	Consenso

47b. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria en quien no hay evidencia de control de la enfermedad de acuerdo con el perfil bioquímico, usted recomendaría iniciar terapia farmacológica con: [pasireotide]	7,25	9	84,72	Consenso
47c. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria en quien no hay evidencia de control de la enfermedad de acuerdo con el perfil bioquímico, usted recomendaría iniciar terapia farmacológica con: [cabergolina]	7,875	6	59,72	Consenso
47d. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria en quien no hay evidencia de control de la enfermedad de acuerdo con el perfil bioquímico, usted recomendaría iniciar terapia farmacológica con: [osilodrostat]	7,25	8	72,22	Consenso
48. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing se recomienda valoración clínica y bioquímica de su estado en forma periódica, con vigilancia de por vida	7,875	9	98,61	Consenso
49a. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en sus pacientes con enfermedad de Cushing, usted recomendaría realizar los siguientes paraclínicos: [perfil lipídico]	7,25	9	100,00	Consenso
49b. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en sus pacientes con enfermedad de Cushing, usted recomendaría realizar los siguientes paraclínicos: [hemoglobina glicada]	7,875	9	100,00	Consenso
49c. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en sus pacientes con enfermedad de Cushing, usted recomendaría realizar los siguientes paraclínicos: [glicemia]	7,25	9	100,00	Consenso
49d. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en sus pacientes con enfermedad de Cushing, usted recomendaría realizar los siguientes paraclínicos: [prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona]	7,875	9	87,50	Consenso

**Fuente:** elaboración propia.



# ¿SABÍAS QUÉ 10 DE CADA 100 COLOMBIANOS TIENEN DM2? Y SOLAMENTE 3 ESTÁN DIAGNOSTICADOS<sup>1</sup>.

El **30 %** de los pacientes diabéticos sufren de **Insuficiencia Cardíaca<sup>2-4</sup>** y el **50 %** desarrollan **Enfermedad Renal Crónica<sup>5</sup>**.

## HAGA DE LA PROTECCIÓN SU SUPERPODER

**JARDIANCE®** brinda **PROTECCIÓN Cardio Renal Metabólica<sup>\*, 6:</sup>**

REDUCE LA HBA1C HASTA UN

**3,7%**<sup>6, 7</sup>

IMC Basal  $\geq 35$ <sup>†, 9</sup>

**-4,8 kg**

EN LA SEMANA 76

RRR DE INCIDENTES O EXACERBACIONES DE NEFROPATÍAS HASTA UN

**39%**<sup>§, 10</sup>

HR=0,75; IC 95 %: 0,53-0,70; p<0,0011

El tratamiento de **JARDIANCE®** es **FÁCIL** de usar, **UNA** vez al día, con o sin alimentos<sup>6</sup>.

**JARDIANCE®** es el **ÚNICO** iSGLT2 aprobado para el tratamiento de pacientes con ICFeR con o sin DM2 con TFGe  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>6</sup>.



CONOCE MÁS



Le invitamos a registrarse a Conectados, la comunidad científica de Boehringer Ingelheim. El sitio web está destinado exclusivamente para el cuerpo médico colombiano.

### NOTAS

RRR: reducción del riesgo relativo; HR: cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio); CI: intervalo de confianza (confidence interval); TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; 3P-MACE: criterio compuesto de 3 puntos de eventos adversos cardiovasculares mayores (3-point major adverse cardiovascular events); RRA: reducción del riesgo absoluto; IC: intervalo de confianza; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; HR: razón de riesgo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA: New York Heart Association; ES: error estándar de la media; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

\*JARDIANCE® está aprobado actualmente para el tratamiento de pacientes con DM2 e ICFeR en Colombia; "En un estudio de doble ciego con control con placebo de 24 semanas de duración en 637 pacientes con DM2, se evaluaron la eficacia y la seguridad de JARDIANCE® 10 mg (n=217) y JARDIANCE® 25 mg (n=213) como tratamiento complementario de la metformina  $\geq 1500$  mg respecto del placebo añadido a la metformina (n=207). El criterio de valoración ajustado fue la variación media ajustada (ES) de la HbA1c respecto de su valor basal; la pérdida de peso y la reducción de la presión arterial fueron el criterio de valoración secundario clave y el criterio de valoración exploratorio, respectivamente". Variaciones medias ajustadas de -0,1% para una HbA1c inicial de 7,9% con placebo (n=207), -0,7% respecto del valor inicial de 7,9% con JARDIANCE® 10 mg (n=217) y -0,8% respecto del valor inicial con JARDIANCE® 25 mg de 7,9% (n=213), respectivamente. La diferencia respecto de placebo (media ajustada) fue de -0,6% para JARDIANCE® 10 mg y 25 mg, p<0,001 vs. placebo para ambos dosis<sup>11</sup>. Variaciones medias ajustadas de reducción del peso corporal de -0,45 kg respecto del peso inicial de 75,7 kg para placebo (n=207), -2,08 kg para el peso inicial de 81,6 kg con JARDIANCE® 10 mg (n=217) y -2,45 kg para el peso inicial de 82,2 kg con JARDIANCE® 25 mg (n=213), respectivamente, p<0,0001 vs. placebo para ambas dosis<sup>11</sup>. Variación media ajustada en la presión arterial sistólica respecto del inicio en la semana 24: JARDIANCE® 10 mg -4,5 mmHg (n=217); JARDIANCE® 25 mg -5,2 mmHg (n=213), vs. placebo -0,4 mmHg (n=207); "El criterio de valoración renal compuesto era un criterio de valoración exploratorio del estudio EMPEROR-Reduced" e incluía: diálisis crónica, trasplante renal, reducción sostenida de  $\geq 40\%$  en la TFGe, TFGe sostenida de  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en pacientes con TFGe inicial de  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o TFGe sostenida de  $<10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en aquellos con TFGe inicial de  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; "El evento de aparición o empeoramiento de nefropatía se define como una de las siguientes: progresión a macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica, TFGe  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; inicio de terapia de reemplazo renal; muerte por enfermedad renal. El evento de aparición o empeoramiento de nefropatía fue un componente preespecificado del desenlace microvascular secundario en el estudio EMPA-REG OUTCOME®. El desenlace compuesto primario en el estudio EMPA-REG OUTCOME® fue el 3P-MACE"<sup>11</sup>.

REFERENCIAS  
1. Bautista N. Tres de cada 100 colombianos tienen diabetes [Internet]. MinSalud. 2020 [cited 2022 7]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Tres-de-cada-100-colombianos-tienen-diabetes.aspx>. 2. Kamallesh M, Nair G. Disproportionate increase in prevalence of diabetes among patients with congestive heart failure due to systolic dysfunction. Int J Cardiol 2005;99:125-7. 3. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care 2001;24:1614-9. 4. Adams KF Jr, Fomon GC, Emelman CL, Leuental TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J 2005;149:209-16. 5. de Alto Costo C. Día mundial del riñón 2022 [Internet]. Cuenta de Alto Costo. 2022 [cited 2023 Jul 29]. Available from: <https://cuentadealtecostono.org/lerida-mundial-del-riñon-2022/>. 6. Información para prescribir Jardiance® en Colombia. 7. Haring MJ, Wierker L, Szwedko-Bockor E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1650-1659. 8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. 9. Inzucchi SE, ewies MJ, Khunti K, et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes [publicación online previa a la impresión el 20 de octubre de 2020]. Diabetes Obes Metab. doi: 10.1111/dom.14234. 10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; Investigators of EMPA-REG OUTCOME. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-334.

Escanea este código QR para ver la información de seguridad del (os) producto(s).



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 pueda cambiar, consulte la información vigente en la Dirección Médica de Boehringer Ingelheim S.A., Teléfono: (+57) 319 91 10, e-mail: medfco.ra@boehringer-ingelheim.com Dirección: Carrera 11 No. 84A-09 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. Código: MPR-CO-100148.



# Mensajes de valor SOLIQUA<sup>(R)</sup>

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**<sup>®</sup>  
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](mailto:Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com). Indicación Soliqua: SOLIQUA<sup>®</sup> 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