

# REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 10, número 4, 2023

## En esta edición

**Día mundial de la diabetes**

**La hiperglucemia intrahospitalaria es más importante que el antecedente de diabetes para predecir la aparición de desenlaces clínicos adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19**

**Insulinas de ultra larga acción: evaluación de prescripción-indicación en diabéticos tipo 2 de una institución de salud colombiana**

**Adherencia al manejo farmacológico y factores biopsicosociales en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2**

**Biomarcadores de riesgo cardio-metabólico-renal: una revisión**

**Manejo perioperatorio del paciente con feocromocitoma y enfermedad de Von Recklinghausen**

**Síndrome de quilomicronemia familiar, deficiencia del factor de maduración de lipasa**

**Niveles de interleucina-17 e interleucina-33 en plasma y orina de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética**

**Geoffrey Wingfield Harris (1913-1971), padre de la neuroendocrinología**

**Consenso colombiano para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del hipotiroidismo en población adulta**



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. Meyer SR, 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):E075-E091. 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.

  
**Abbott**

## Tabla de contenidos

### Editorial

Día mundial de la diabetes  
Joaquín Armenta 406

### Artículos originales

La hiperglucemia intrahospitalaria es más importante que el antecedente de diabetes para predecir la aparición de desenlaces clínicos adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19  
Ernesto Ignacio Ferrer-Pérez, David Gabriel David-Pardo, Ana María Gómez Medina, Óscar Mauricio Muñoz Velandia, Darío Parra Prieto, Alfonso Kerguelen Villadiego, Juan Camilo Salgado Sánchez, Jossie Esteban Quijano Naranjo, Ruby Isabel Jojoa Jojoa, Claudia Milena Gómez Giraldo, Diana Cristina Henao Carrillo 410

Insulinas de ultra larga acción: evaluación de prescripción-indicación en diabéticos tipo 2 de una institución de salud colombiana  
Carlos Gabriel Enríquez-Zúñiga, Manuel Enrique Machado-Duque 424

Adherencia al manejo farmacológico y factores biopsicosociales en pacientes hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2  
Javier Mauricio Mora Méndez, Ángela María Páez Sánchez, Jessica Sánchez García, Ariadna Gisela Niño Manchego, Carlos Augusto Yepes 440

### Artículos de revisión

Biomarcadores de riesgo cardio-metabólico-renal: una revisión  
Olga Alicia Nieto-Cárdenas 454

### Casos clínicos

Manejo perioperatorio del paciente con feocromocitoma y enfermedad de Von Recklinghausen  
Juliana Lucía Molina-Valencia, Tatiana Barragán-Briceño, Mónica Restrepo-Moreno, Jesús Vásquez-Arango, Juan Pablo Toro-Vásquez 472

Síndrome de quilomicronemía familiar, deficiencia del factor de maduración de lipasa  
Joffre Andrés Calvopiña Rea, Carlos Alberto Reyes Silva, William Daniel Acosta Naranjo, Stefany Alexandra Baquero Contreras 480

### Página del residente

Niveles de interleucina-17 e interleucina-33 en plasma y orina de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética  
José Santiago Cortés-Guzmán, Juan Sebastián Suárez-Cano, Carlos F. Narváez, Alejandro Pinzón-Tovars 490

### Historia de la Endocrinología

Geoffrey Wingfield Harris (1913-1971), padre de la neuroendocrinología  
Alfredo Jacome-Roca 510

### Consensos

Consenso colombiano para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del hipotiroidismo en población adulta  
Hernando Vargas-Uricoechea, Carlos Builes-Barrera, Henry Arenas-Quintero, Alejandro Castellanos-Pinedo, Katherine Restrepo-Erazo, John Jairo Duque-Ossman, Leonardo Rojas-Melo, Mónica Barraza-Gerardino, Gimena Mejía, Eric Hernández-Triana, David Vásquez-Awad, Henry Tovar-Cortés, Nelson Guerra-Rodríguez 520

Política editorial 560

## 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

# Día mundial de la diabetes

Joaquín Armenta <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia

**Cómo citar:** Armenta J. Día mundial de la diabetes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e828.  
<https://doi.org/10.53853/encr.10.4.828>

**Recibido:** 25/Octubre/2023

**Aceptado:** 09/Noviembre/2023

**Publicado:** 14/Noviembre/2023

El 14 de noviembre se conmemora el “Día mundial de la diabetes”, fecha de nacimiento de Frederick Grant Banting, uno de los investigadores que aisló y utilizó la insulina en 1922, haciendo el reconocimiento a los trabajos previos de Nicolae Paulesco.

La diabetes *mellitus* es uno de los principales problemas endocrinometabólicos en el mundo y es una patología en ascenso que es conocida desde la antigüedad, con la consideración de que, actualmente, es en los países en vías de desarrollo donde más se incrementa, lo que constituye un grave problema de salud pública en nuestra región y en Colombia. Además, por su carácter incurable y por la afectación que produce en los sistemas vascular, nervioso periférico e inmunológico, la gravedad en un paciente individual que la padezca es alta.

Al volver en el tiempo, las primeras referencias históricas que se tienen de la diabetes *mellitus* se encuentran en el papiro egipcio de Kahun (1800 a. C.) y también en la referencia clásica del papiro Ebers, XVII dinastía (1550 a. C.). Luego, en los Vedas (textos sagrados de la India),

específicamente en el Atharva Veda (1500 a. C.), donde le llamaban Madhemehe (orina de miel).

En el año 500 a. C., el famoso Sushruta hizo referencia al proceso y lo relacionó acertadamente con el estilo de vida, donde pudo desde aquella época separar dos entidades, una de niños y adolescentes (que era mortal) y otra de la población adulta.

Posteriormente, el Gran Hipócrates de Cos hizo referencia de esta enfermedad en su “Corpus Hipocraticum”, en el 400 a. C. y, finalmente, Demetrio de Apamea, en el 275 a. C., empleó el término *Diabete*, donde es por primera vez referenciado y por esa fecha Apolonio de Menfis definió el término como “la forma de emisión de orina de las bebidas ingeridas sin ningún tipo de modificación”, donde lo relaciono con el término “diabaino”, que significa atravesar.

En el año 20 d. C., Zhang Zhong, el Hipócrates de la medicina china, describió el proceso y lo asoció también a los estilos de vida de las personas; luego, el gran Galeno, en el siglo II d. C., lo describiría con los términos “Diarrea en la orina” y el gran Areteo de Capadocia (posiblemente

 **Correspondencia:** Joaquín Armenta, Fundación Vida Nueva, Carrera 50 No. 74-142, Barranquilla, Colombia.  
Correo-e: [joaquinarmenata19@gmail.com](mailto:joaquinarmenata19@gmail.com)

el médico más grande de la antigüedad, junto a Hipócrates y Galeno) realizó una de las mejores descripciones de la diabetes: "la diabetes es una enfermedad fría y húmeda en la que la carne y los músculos se funden para convertirse en orina..." (1). Por su parte, siempre se le atribuyó a Areteo el haber acuñado el término "diabetes", que significa sifón o pasar a través de un sifón, pero ya se ha visto que hay referencias anteriores a ello.

En el siglo XI d.C., el gran Avicena "IBN SINA", el médico más importante de la medicina árabe medieval y por tanto de la Edad Media, en su magistral "Canon de la Medicina", describe esta enfermedad y la llama "ABDULAB", que es un instrumento árabe de regadío y que hace referencia a la gran cantidad de orina que emiten estos pacientes. Tiempo después aparece la primera observación de un diabético publicada en una revista médica, la cual fue hecha por Thomas Cawley, publicada en el "London Medical Journal" en 1788.

Mucha agua ha pasado por debajo del puente en la historia de la diabetes, desde los aspectos clínicos, epidemiológicos, patológicos, genéticos, moleculares, farmacológicos y sociales, que condicionan todos los aspectos de un proceso muy complejo, del que realmente deberíamos hablar en plural como las "diabetes *mellitus*", ya que hay diferentes tipos de esta: tipo 1, tipo 2, gestacional y digamos "otras", con sus características, diferencias y similitudes.

En cuanto a la diabetes tipo 2, que es la mayoría de diabéticos, se tiene que se ha ido complejizando la comprensión de su fisiopatología, desde el famoso "triumvirato DeFronzo" (1987) al "octeto ominoso" (2000) y hasta el "onceno atroz" y los "12 apóstoles", pero que con la profundización de los aspectos de la fisiopatología multifactorial de la diabetes se han elaborado diferentes estrategias farmacológicas.

Así, las nuevas generaciones de endocrinólogos y de otros médicos son privilegiados, ya que el "arsenal" terapéutico para enfrentarse a este grave y complejo problema se ha incrementado de manera considerable en los últimos años. Esto ya que en un momento en la historia, en Colombia solo tuvimos glibenclamida e insulinas (NPH y cristalina) para afrontar la diabetes, ya que la metformina se había retirado y pasamos

de esa realidad a la actual, donde existen varios medicamentos orales, inyectables, insulinas análogas, bombas de infusión y otras tantas para el control y el seguimiento, como glucómetros, monitorización continua, etc., elementos que nos brindan una amplia gama de posibilidades de tratamiento, control y medición. Aunque si somos críticos, todavía hay muchas personas con diabetes por fuera de metas del control y, a pesar de todos estos avances, en las circunstancias actuales es algo inaceptable, ya que estamos fallando en la "ultrafarmacologización" del tratamiento de la diabetes; no obstante, no podemos olvidar que los cambios terapéuticos en el estilo de vida (alimentación y actividad física), la educación del paciente diabético y la de su familia son más importantes que los medicamentos, ya que ¿de qué sirve que el paciente reciba tres medicamentos orales, inyectables e insulina si la A1c está en 11%?

En este tema, la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo ha sido un pilar de la educación médica en diabetes en Colombia, con extensión a América Latina a través de sus congresos y simposios, brindando una información práctica y actualizada con conferencistas nacionales e internacionales de primer nivel.

Para conmemorar el "Día mundial de la diabetes" se organizan diferentes actividades con el apoyo decidido de la asociación, entre las cuales destaco la "XI Caminata por el día mundial de la diabetes" (enmarcada dentro de la estrategia mundial "Global Diabetes Walk"), la cual se realiza en la ciudad de Barranquilla desde hace 11 años y que es una estrategia en la cual hemos tenido la convocatoria más grande de América Latina.

En el presente número de la revista se incluyen interesantes artículos sobre diabetes como: "Niveles de interleucina-17 e interleucina-33 en plasma y orina de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad renal diabética" (2), "Adherencia al manejo farmacológico y factores biopsicosociales en pacientes hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2" (3) e "Insulinas de ultra larga acción: evaluación de prescripción-indicación en diabéticos tipo 2 de una institución de salud colombiana" (4), entre otros.

## Declaración de fuentes de financiación

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

## Conflictos de interés

El autor no tiene conflictos de interés en la escritura o publicación de este editorial.

## Implicaciones éticas

Al tratarse de un texto de índole reflexiva, este editorial no tiene ninguna implicación ética por declarar.

## Referencias

- [1] Laín Entralgo P. Historia Universal de la Medicina. España: Salvar editores; 1975.
- [2] Cortés Guzmán JS, Suárez Cano JS, Narváez CF, Pinzón Tovar A. Niveles de interleucina-17 e interleucina-33 en plasma y orina de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad renal diabética. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e801. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.801>
- [3] Mora Méndez JM, Páez Sánchez AM, Sánchez García J, Niño Manchego AG, Yepes CA. Adherencia al manejo farmacológico y factores biopsicosociales en pacientes hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e795. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.795>
- [4] Enríquez Zúñiga CG, Machado-Duque ME. Insulinas de ultra larga acción: evaluación de prescripción-indicación en diabéticos tipo 2 de una institución de salud colombiana. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e810. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.810>.

# Histotal

Colecalciferol 25.000UI  
en ampolla bebible

## Seguridad y eficiencia en la obtención de los niveles séricos deseables de Vitamina D3<sup>1</sup>



- ✓ 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 que brinda **mejor absorción y mayor biodisponibilidad**<sup>2</sup>
- ✓ Excelente opción para **pacientes polimedicados**
- ✓ Gran aceptación de los pacientes por su **buena tolerancia gástrica y facilidad de toma**
- ✓ Mayor adherencia **al tratamiento**
- ✓ Seguridad y **eficacia**



Caja x 4 ampollas  
equivalente a

100 MIL UNIDADES  
Internacionales

1. Schickel M et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel Study to Evaluate the Dose-Response of Three Different Vitamin D Treatment Schemes on the 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2019; Jul; 11(7): 1475-1482.  
2. Gromova T et al. Efficacy of vitamin D3 in the treatment of osteoporosis: A systematic review. *World J Clin Oncol*. 2015; Aug; 6(8): 1000-1001. para más info.  
3. Jorde R et al. A phase IV, two-armed, randomized, crossover study comparing compliance with once-a-month administration of vitamin D3 to compliance with daily administration of a fixed-dose combination of vitamin D3 and calcium during two 6-month periods. *Osteoporos Int*. 2013; 24(12): 2863-2868.  
4. Gómez de Tejada Álvarez MJ. Acciones extraóseas de la Vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014; 6( Supl 1): 311-18.  
5. Dieckmeier, Walter. *Osteoporosis: Vitamin D and the Sun: An Update for Dermatologists*. Springer International Publishing AG; 2017. Published online, October 09, 2017.  
6. Zhaiyang, W. & Wang, Z. & Zhang, X. & Zhang, Y. & Zhang, X. & Zhang, Y. (2014). Effect of Vitamin D Supplementation on Pain & Systemic Inflammation and Metabolic Syndrome. *Pain Physician*, 16, 415-427.

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

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



Artículo original

## La hiperglucemia intrahospitalaria es más importante que el antecedente de diabetes para predecir la aparición de desenlaces clínicos adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19

Ernesto Ignacio Ferrer-Pérez <sup>1</sup>, David Gabriel David-Pardo <sup>1,2</sup>, Ana María Gómez Medina <sup>3</sup>,  
Óscar Mauricio Muñoz Velandia <sup>1</sup>, Darío Parra Prieto <sup>3</sup>, Alfonso Kerguelen Villadiego <sup>3</sup>,  
Juan Camilo Salgado Sánchez <sup>3</sup>, Jossie Esteban Quijano Naranjo <sup>3</sup>, Ruby Isabel Jojoa Jojoa <sup>3</sup>,  
Claudia Milena Gómez Giraldo <sup>3</sup>, Diana Cristina Henao Carrillo <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Semillero de Neurociencias y Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Ferrer-Pérez EI, David-Pardo DG, Gómez Medina AM, Muñoz Velandia OM, Parra Prieto D, Kerguelen Villadiego A, Salgado Sánchez JC, Quijano Naranjo JE, Jojoa Jojoa RI, Gómez Giraldo CM, Henao Carrillo DC. La hiperglucemia intrahospitalaria es más importante que el antecedente de diabetes para predecir la aparición de desenlaces clínicos adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e811. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.811>

Recibido: 11/Abril/2023

Aceptado: 01/Agosto/2023

Publicado: 31/Octubre/2023

### Resumen

**Contexto:** en pacientes con COVID-19, la diabetes mellitus y la hiperglucemia son condiciones prevalentes. La literatura es escasa en cuanto a la asociación de estas dos variables con desenlaces desfavorables en pacientes hospitalizados por COVID-19.

**Objetivo:** evaluar la asociación entre hiperglucemia y la aparición de desenlaces adversos en pacientes con COVID-19.

**Metodología:** estudio de cohorte retrospectiva en el que se evaluó la asociación entre presentar hiperglucemia con la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión renal aguda (LRA) y muerte intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19.

**Resultados:** se incluyeron 408 pacientes (edad media 60.48, 58.8 % hombres, 34.1 % con diabetes, 40.4 % con hiperglucemia intrahospitalaria). La hiperglucemia se asoció de forma independiente a un mayor riesgo de SDRA (OR: 1.84, IC 95 %: 1.15 – 2.94; p=0.001), LRA (OR: 2.73; IC: 1.24–5.96; p=0.012) y muerte intrahospitalaria (OR: 2.61; IC: 1.20–5.68; p=0.015) después de controlar por variables de confusión. El antecedente de diabetes no

### Destacados

- La hiperglucemia se asocia de forma independiente con peores desenlaces, aumentando el riesgo de SDRA, LRA y mortalidad.
- El hecho de presentar diabetes no se asoció de manera independiente con un mayor riesgo de presentar alguno de los desenlaces evaluados.
- Es muy importante la detección temprana y la monitorización de la hiperglucemia, así como su tratamiento durante la hospitalización en pacientes con infección por COVID-19.

 **Correspondencia:** Ernesto Ignacio Ferrer-Pérez, carrera 7 # 40-62, Hospital Universitario San Ignacio, 7.º piso, Departamento de Medicina Interna, Bogotá, Colombia. Correo-e: ferrere93@hotmail.com

se asoció de forma independiente con un mayor riesgo en ninguno de los tres desenlaces adversos.

**Conclusiones:** la hiperglucemia se asocia de forma independiente con peores desenlaces en pacientes hospitalizados por COVID-19 a diferencia de la diabetes mellitus.

**Palabras clave:** hiperglucemia, COVID-19, diabetes mellitus, mortalidad, SDRA, lesión renal aguda.

## In-hospital hyperglycemia is more important than a history of diabetes in predicting the occurrence of adverse clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19

### Abstract

**Context:** In patients with COVID-19, diabetes mellitus and hyperglycemia are prevalent conditions. The literature is scarce regarding the association of these two variables with unfavorable outcomes in patients hospitalized for COVID-19.

**Objective:** To evaluate the association between hyperglycemia and the occurrence of adverse outcomes in patients with COVID-19.

**Methodology:** Retrospective cohort study evaluating the association between hyperglycemia at presentation with the occurrence of acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute kidney injury (AKI) and in-hospital death in patients hospitalized with COVID-19.

**Results:** 408 patients were included (mean age 60.48, 58.8% men, 34.1% with diabetes, 40.4% with in-hospital hyperglycemia). Hyperglycemia was independently associated with increased risk of ARDS (OR: 1.84; 95% CI: 1.15–2.94;  $p=0.001$ ), AKI (OR: 2.73; CI: 1.24–5.96;  $p=0.012$ ) and in-hospital death (OR: 2.61; CI: 1.20–5.68;  $p=0.015$ ) after controlling for confounding variables. History of diabetes was not independently associated with increased risk for any of the three adverse outcomes.

**Conclusions:** Hyperglycemia is independently associated with worse outcomes in patients hospitalized for COVID-19, unlike diabetes mellitus.

**Keywords:** Hyperglycemia, COVID-19, diabetes mellitus, mortality, ARDS, acute kidney injury.

### Highlights

- Hyperglycemia is independently associated with worse outcomes, increasing the risk of ARDS, AKI, and mortality.
- The fact of presenting diabetes was not independently associated with a higher risk of presenting any of the evaluated outcomes.
- Early detection and monitoring of hyperglycemia is very important, as well as its treatment during hospitalization in patients with COVID-19 infection.

## Introducción

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo (1); asimismo, es una de las comorbilidades más comúnmente encontradas en los pacientes con COVID-19 (2). En algunos estudios se ha descrito que el hecho de presentar diabetes confiere un peor pronóstico en el paciente con neumonía por COVID-19 (3, 4).

Sin embargo, estos hallazgos han sido inconsistentes y pueden ser debatidos, teniendo en cuenta los resultados de otros estudios, en los que se ha visto que realmente es el control glucémico del paciente, independiente del antecedente de diabetes, lo que representa un verdadero riesgo en términos de mortalidad (5).

Hay algunos reportes iniciales en los que se describe que la hiperglucemia se ha asociado con una mayor tasa de complicaciones intrahospita-

larias en ancianos no críticamente enfermos, con y sin diabetes mellitus (6). También, se ha descrito que los pacientes con hiperglucemia tienen una mayor mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (7). Un comportamiento similar se ha visto en la pandemia por COVID-19, pues los pacientes con esta entidad, que adicionalmente tenían hiperglucemia, presentaban más frecuentemente complicaciones intrahospitalarias, como el requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte (8). Así mismo, estudios adicionales han mostrado que un adecuado control glucométrico en pacientes con COVID-19 se relaciona con una menor cantidad de desenlaces desfavorables como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión renal aguda (LRA), choque séptico, coagulación intravascular diseminada y muerte intrahospitalaria en comparación con pacientes con hiperglucemia (5); sin embargo, esta evidencia aún es escasa y debe ser confirmada.

El presente estudio busca evaluar si, en los pacientes hospitalizados con infección por COVID-19, la presencia de hiperglucemia definida como al menos dos glucometrías diarias por encima de 180 mg/dL, se asocia a desenlaces adversos, como muerte intrahospitalaria, SDRA o LRA, en comparación con aquellos que tuvieron un adecuado control glucémico, a partir de una cohorte de pacientes manejados en un hospital de alta complejidad en Colombia.

## Materiales y métodos

Estudio observacional analítico basado en una cohorte retrospectiva. El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario San Ignacio de la ciudad de Bogotá (Colombia) desde el inicio de la pandemia por COVID-19 (primero de mayo del 2020) hasta el final de la primera ola en Colombia (31 de agosto del 2020). Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años que contaran con un resultado positivo de RT-PCR para infección por COVID-19 y que tuvieran medición de al menos dos glucometrías diarias durante la estancia hospitalaria. Se excluyeron pacientes con hospitalización menor de 48 horas o aquellos remitidos a otras instituciones por cualquier motivo. El protocolo del estudio fue aprobado por

el Comité de Investigación y Ética Institucional (Acta 195 de 2022).

La identificación de los pacientes se hizo a partir del registro institucional de los pacientes con COVID-19, en la que se consignó de forma sistemática la información de todos los pacientes con prueba positiva de RT-PCR para COVID-19 que habían ingresado por urgencias durante las fechas descritas. La información del control glucométrico se obtuvo a partir de las mediciones de glucometría que registraba el personal de enfermería. Como protocolo institucional, a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 se les realizaba por lo menos una glucometría en el momento del ingreso. La información sobre sexo, edad, peso, altura, comorbilidades, antecedentes farmacológicos, resultados de paraclínicos al ingreso, medicamentos usados durante la hospitalización y los desenlaces de interés: SDRA, LRA y mortalidad, fue recolectada a partir de la información consignada en la historia clínica electrónica utilizando una herramienta estandarizada.

Operativamente, la hiperglucemia se definió como dos o más glucometrías preprandiales mayores o iguales a 180 mg/dL en menos de 24 horas durante la hospitalización. Se consideró SDRA cuando se cumplían los criterios de Berlín (9) según los datos consignados en la historia clínica o cuando se registraba el diagnóstico por parte de un médico especialista en medicina interna o en cuidados intensivos durante cualquier momento de la hospitalización. La LRA se determinó de acuerdo a criterios del Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (10), incluyendo en la definición únicamente la creatinina y no el gasto urinario, ya que se preveía que existiría poca información consignada en la historia clínica sobre la cuantificación de la diuresis. Las comorbilidades y el tabaquismo (o extabaquismo) se anotaban como presentes cuando el paciente las refería en el momento del ingreso. La obesidad se definió como un índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. La severidad de la alteración de la presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PAFI) se clasificó como leve (entre 201 y 300), moderada (entre 101 y 200) y severa ( $\leq 100$ ). Los otros puntos de corte para considerar los paraclínicos de ingreso como marcadores de

severidad fueron: dímero D > 1,000 ng/mL, LDH > 350 U/l, proteína C reactiva (PCR) > 10 mg/dL y linfocitos < 1,000 x10<sup>3</sup>/uL.

En relación al análisis estadístico, primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables continuas se analizaron mediante medidas de tendencia central y dispersión (promedios con desviaciones estándar si cumplía el supuesto de normalidad, o mediana y rango intercuartílico si no se cumplía este supuesto). Se utilizó la prueba de Shappiro Wilk para evaluar el supuesto de normalidad. Las variables categóricas se describieron con número absolutos y porcentajes. La comparación de los grupos con y sin hiperglucemia se realizó utilizando las pruebas de chi cuadrado, T-Student o U-Mann Whitney, según el tipo y distribución de la variable. Además, se realizaron modelos de regresión logística con análisis univariados para identificar asociaciones de las variables dependientes de interés (SDRA, LRA y mortalidad) con la variable hiperglucemia y el resto de variables de confusión. Posteriormente, mediante un análisis de regresión logística multivariada se identificaron los factores asociados a SDRA, falla renal y mortalidad ajustando por los factores de confusión identificados en estudios previos. Se obtuvieron odds ratios (ORs) con un IC del 95 %. Para el análisis multivariado se utilizó el método stepwise backward considerando como significativas las variables que tuviesen un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico Stata Statistical Software (Stata): Release 16. (College Station, TX: StataCorp LLC).

## Resultados

Se incluyeron 408 pacientes con una media de edad de  $60.48 \pm 14.86$  años, de los cuales 240 (58.8 %) eran hombres. 165 pacientes (40.44%) cumplieron el criterio de hiperglucemia. En cuanto a las comorbilidades, 167 (40.93 %) presentaban hipertensión arterial, 30 (7.35 %) tenían antecedente de enfermedad renal crónica (ERC) y 3 (0,73 %) presentaban cirrosis hepática. 107 (26.22 %) tenían diagnóstico confirmado de diabetes antes de la hospitalización. Entre ellos se confirmó el diagnóstico con HbA1c intrahospitalaria mayor o igual a 6.5 % en un 87.9 % de los casos. En 32 pacientes (7.8 %)

se hizo un diagnóstico de *novo* por valores de HbA1c.

En cuanto a los desenlaces, 172 (42.16 %) personas desarrollaron SDRA, 88 (21.57 %) desarrollaron LRA y la misma cantidad de personas fallecieron durante la hospitalización.

Del grupo de pacientes hiperglucémicos, 42 (25.4 %) no tenían diabetes antes de la hospitalización y 129 (78.2 %) contaban con mediciones de HbA1C intrahospitalaria (mediana de 7.7 % RIQ 6.6–9.7). Además, 129 (78.18 %) de los pacientes hiperglucémicos recibieron insulina durante la hospitalización. La mediana de dosis de insulina del requerimiento más alto usado por estos pacientes durante la hospitalización fue de 30 unidades al día, (RIQ 8–28). También, 352 (86,27 %) sujetos recibieron esteroide durante la hospitalización. El tipo de esteroide más frecuentemente usado fue la dexametasona con una dosis estándar de 6 mg al día.

Al comparar la población según su estado de glicemia (hiperglucemia vs normoglicemia), aquellos hiperglucémicos tenían mayor edad (62.4 vs. 59.2 años,  $p=0.031$ ), fueron más frecuentemente diabéticos (74.6 vs. 6.6 %,  $p < 0.001$ ), hipertensos (48.4 % vs. 35.8 %,  $p=0.011$ ) o cirróticos (3 % vs. 0 %,  $p=0.035$ ). También, era más probable que los hiperglucémicos ingresaran a la hospitalización con cetoacidosis diabética (8 % vs. 0 %,  $p < 0.001$ ) o utilizaran insulina antes de su ingreso (29 % vs. 3 %,  $p < 0.001$ ) y que recibieran más días de esteroide durante la hospitalización (mediana 9 vs. 7 días,  $p=0.007$ ) (tabla 1). En cuanto a los laboratorios de ingreso, aquellos hiperglucémicos contaban más frecuentemente con una PAFI de 100 o menos (9.7 % vs. 6.8 %) y entre 101 y 200 (26 % y 16.3 %) ( $p=0.040$ ), LDH mayor a 350 mg/dL (60.3 % vs. 49.7 %,  $p=0.039$ ) o PCR mayor a 10 mg/dL (72 % vs. 55 %,  $p < 0.001$ ). Además, para estos pacientes hiperglucémicos era más probable que requirieran UCI o sala de reanimación (44.8 % vs. 22.6 %,  $p < 0.001$ ), desarrollaran SDRA (54.5 % vs. 33.7 %,  $p < 0.001$ ), LRA (29 % vs. 16.46 %,  $p=0.002$ ) o fallecieran durante la hospitalización (28.4 % vs. 16.8 %,  $p=0.005$ ) (tabla 2).

**Tabla 1.** Características de la población según categorías de glicemia, en pacientes hospitalizados por COVID-19

| Variable  | Normoglicemia (n=243) | Hiperglucemia (n=165) | p valor |
|---|-----------------------|-----------------------|---------|
| Masculino, n (%)  | 140 (57.6)            | 100 (60.6)            | 0.547   |
| Edad (años), media (DE)   | 59.2 (16.5)           | 62.4 (11.9)           | 0.031   |
| Tipo de diabetes, n (%)   |                       |                       |         |
| No diabético  | 227 (93.4)            | 42 (25.4)             | < 0.001 |
| DM de novo  | 4 (1.65)              | 28 (16.9)             |         |
| Diabetes tipo 1   | 1 (0.4)               | 6 (3.6)               |         |
| Diabetes tipo 2   | 10 (4)                | 86 (52)               |         |
| LADA <sup>a</sup>   | 0 (0)                 | 2 (1.2)               |         |
| Multifactorial  | 1 (0.4)               | 1 (0.6)               |         |
| Hipertensión arterial, n (%)  | 87 (35.8)             | 80 (48.4)             | 0.011   |
| Enfermedad renal crónica, n (%)   | 15 (6.17)             | 15 (9.09)             | 0.268   |
| Cirrosis hepática, n (%)  | 0 (0)                 | 3 (1.82)              | 0.035   |
| EPOC, n (%)   | 28 (11.5)             | 20 (12.1%)            | 0.854   |
| Cáncer, n (%)   | 36 (14.8%)            | 16 (9.7)              | 0.128   |
| Índice de masa corporal kg/m <sup>2</sup> , mediana (RIQ <sup>b</sup> )   | 27.1 (24.4 - 30.4)    | 28.4 (24.8 - 30.8)    | 0.083   |
| Tabaquismo, n (%)   | 58 (23.8)             | 50 (30.3)             | 0.148   |
| Falla cardíaca, n (%)   | 13 (5.3)              | 14 (8.7)              | 0.171   |
| Cetoacidosis diabética, n (%)   | 0 (0)                 | 8 (4.8)               | < 0.001 |
| Crisis hiperglicémica mixta, n (%)  | 0 (0)                 | 2 (1.2)               | 0.086   |
| Esteroides durante la hospitalización, n (%)                              | 203 (83.5)            | 149 (90.3)            | 0.051   |
| Días de esteroide durante la hospitalización, mediana (RIQ <sup>b</sup> ) | 7 (3 - 10)            | 9 (5 - 10)            | 0.007   |
| Uso de insulina previo a la hospitalización                               | 6 (3)                 | 49 (29)               | < 0.001 |

<sup>a</sup>LADA: Latent Autoimmune Diabetes of the Adult.

<sup>b</sup>RIQ: rango intercuartílico.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Laboratorios clínicos al ingreso de la hospitalización y desenlaces según categorías de glicemia en pacientes hospitalizados por COVID-19

| Variable  | Normoglicemia<br>(n = 243) | Hiperglucemia<br>(n = 165) | p valor |
|---|----------------------------|----------------------------|---------|
| PAFI ingreso, n (%)                               |                            |                            | 0.040   |
| 100 o <   | 16 (6.8)                   | 16 (9.7)                   |         |
| 101 - 200   | 38 (16.3)                  | 43 (26.0)                  |         |
| 201 - 300   | 111 (47.6)                 | 71 (43)                    |         |
| > 300   | 68 (29.1)                  | 35 (21.2)                  |         |
| Dímero D > 1,000 ng/mL, n (%)                     | 92 (40.5)                  | 67 (41.6)                  | 0.830   |
| LDH > 350 U/l, n (%)                              | 114 (49.7)                 | 96 (60.3)                  | 0.039   |
| Proteína C reactiva > 10 mg/dL, n (%)             | 126 (55)                   | 116 (72)                   | < 0.001 |
| Linfocitos < 1,000 x10 <sup>3</sup> /uL, n (%)    | 102 (42.1)                 | 82 (49.7)                  | 0.133   |
| Requerimiento de UCI o sala de reanimación, n (%) | 55 (22.6)                  | 74 (44.8)                  | < 0.001 |
| SDRA <sup>a</sup> , n (%)                         | 82 (33.7)                  | 90 (54.5)                  | < 0.001 |
| Lesión renal aguda                                | 40 (16.46)                 | 48 (29)                    | 0.002   |
| Falleció durante hospitalización, n (%)           | 41 (16.8)                  | 47 (28.4)                  | 0.005   |

<sup>a</sup>SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

**Fuente:** elaboración propia.

En el análisis univariado con modelo de regresión logística, el hecho de tener hiperglucemia se asoció a tener SDRA (OR: 2.36; IC: 1.57 - 3.53;  $p < 0.001$ ), al igual que tener dímero D elevado, LDH elevada, PCR elevada, PAFI alterada, y tener diabetes tipo 1. En el análisis multivariado, la

hiperglucemia fue nuevamente significativa (OR: 1.84, IC: 1.15 - 2.94;  $p$  valor=0.011) después de controlar por múltiples variables de confusión. Sin embargo, el antecedente de diabetes dejó de ser significativo (tabla 3).

**Tabla 3.** Factores asociados a presentar síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19

| Variable              | Univariado |              |         | Multivariado |             |         |
|-----------------------|------------|--------------|---------|--------------|-------------|---------|
|                       | OR         | IC           | p valor | OR           | IC          | p valor |
| Hiper glucemia        | 2.36       | 1.57 – 3.53  | < 0.001 | 1.84         | 1.15– 2.94  | 0.011   |
| Tipo de diabetes      |            |              |         |              |             |         |
| No diabéticos         | Referencia |              |         | Referencia   |             |         |
| DM1                   | 9.51       | 1.13 – 80.2  | 0.038   | ---          | ---         | ---     |
| DM2                   | 1.34       | 0.83 – 2.14  | 0.220   | ---          | ---         | ---     |
| Edad                  | 1.00       | 0.99 – 1.02  | 0.452   | ---          | ---         | ---     |
| Sexo masculino        | 1.39       | 0.93 – 2.07  | 0.111   | 1.53         | 0.95 – 2.47 | 0.078   |
| Obesidad <sup>a</sup> | 0.98       | 0.57 – 1.68  | 0.934   | ---          | ---         | ---     |
| ERC <sup>b</sup>      | 1.22       | 0.58 – 2.57  | 0.604   | ---          | ---         | ---     |
| Cirrosis              | 2.76       | 0.25 – 30.74 | 0.408   | ---          | ---         | ---     |
| Cáncer                | 1.10       | 0.61 – 1.98  | 0.75    | ---          | ---         | ---     |
| Hipertensión arterial | 1.06       | 0.72 – 1.59  | 0.745   | ---          | ---         | ---     |
| Dímero D <sup>c</sup> | 1.54       | 1.02 – 2.32  | 0.038   | ---          | ---         | ---     |
| LDH <sup>d</sup>      | 3.07       | 2.01 – 4.69  | < 0.001 | 1.78         | 1.09 – 2.93 | 0.022   |
| PCR <sup>e</sup>      | 3.36       | 2.15 – 5.25  | < 0.001 | 2.43         | 1.13 – 3.25 | 0.015   |
| PaO2/FiO2             |            |              |         |              |             |         |
| > 300                 | Referencia |              |         | Referencia   |             |         |
| 201 – 300             | 1.49       | 0.87 – 2.54  | 0.144   | 1.28         | 0.70 – 2.34 | 0.409   |
| 101 – 200             | 5.62       | 2.98 – 10.64 | < 0.001 | 3.92         | 1.93 – 7.96 | < 0.001 |
| 100 o <               | 19.79      | 6.33 – 61.36 | < 0.001 | 12.87        | 3.91 – 42.3 | < 0.001 |

<sup>a</sup>Obesidad: definida como índice de masa corporal de 30 kg/m2 o >.

<sup>b</sup>ERC: enfermedad renal crónica.

<sup>c</sup>Dímero D > 1.000 ng/mL

<sup>d</sup>LDH: lactato deshidrogenasa, > 350 U/l.

<sup>e</sup>PCR: proteína C reactiva > 10 mg/dL.

**Fuente:** elaboración propia.

La hiperglucemia también se asoció con un aumento en el riesgo de LRA en el análisis univariado (OR: 2.08; IC: 1.29 – 3.36;  $p$  valor=0.003), al igual que la edad, el sexo masculino, la ERC, la hipertensión arterial y las alteraciones en paraclínicos (dímero D, LDH, PCR, PAFI de 100 o <). Esta asociación también fue significativa en el análisis multivariado (OR: 2.73; IC: 1.24 – 5.96;  $p$ =0.012). Fue llamativo el hallazgo de que la PAFI de 100 o menor se asociaba con un aumento en el riesgo de desarrollar LRA de 16 veces, posterior al ajuste por otras variables significativas (OR: 16.45; IC: 5.33 – 50.7;  $p$  valor=< 0.001) (tabla 4).

Con respecto al desenlace de mortalidad, los hallazgos fueron similares: la hiperglucemia se asoció a este desenlace (OR: 1.96; IC: 1.22 – 3.16;  $p$  valor = 0.006). También, lo fueron algunas comorbilidades (ERC, cáncer, hipertensión arterial) y laboratorios alterados (dímero D, LDH, PCR y PAFI de 100 o menor). Luego de ajustar por variables en el análisis multivariado, nuevamente la hiperglucemia fue significativa (OR: 2.61; IC: 1.20 – 5.68;  $p$  valor=0.015), al igual que la edad, el cáncer y la alteración en la PCR y en la PAFI (tabla 5).

## Discusión

En lo que a nosotros respecta, el presente es el primer estudio en Latinoamérica que evalúa la asociación e importancia de la hiperglucemia en la aparición de peores desenlaces en COVID-19. Nuestro estudio sugiere que la presencia de hiperglucemia, definida como glucometrías mayores a 180 mg/dL durante la hospitalización en 2 o más tomas en menos de 24 horas, se asocia de manera independiente al riesgo de presentar mortalidad, SDRA y LRA.

Estos resultados son congruentes con estudios recientes en los que se ha observado que la presencia de hiperglucemia (definida de manera similar a la definición planteada en nuestro estudio), independientemente de la presencia de comorbilidades como la diabetes, duplica el riesgo de fallecer (5)(11).

Se han planteado varios mecanismos que explican la aparición de hiperglucemia entre pacientes con COVID-19, principalmente los niveles altos de citoquinas que llevan a alteraciones en la función de las células  $\beta$  pancreáticas y la apoptosis de las mismas, lo que se ve reflejado en una disminución de la producción de insulina y cetosis (1). Asimismo, se ha descrito que la hiperglucemia puede facilitar casi todos los pasos de la infección por el COVID-19 y la aparición de una tormenta de citoquinas (12) que se manifiesta clínicamente como falla multiorgánica.

De acuerdo con los resultados presentados, la hiperglucemia aumenta el riesgo de desarrollo de SDRA, LRA y mortalidad, a diferencia del antecedente de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, que no fue significativo con respecto a ninguno de los tres desenlaces evaluados, lo cual hace pensar que el objetivo principal del personal médico debe ser la búsqueda de un adecuado control glucémico a través de un monitoreo exhaustivo y tratamiento temprano con insulino terapia, en caso de requerirlo. Este planteamiento se fundamenta también en un estudio retrospectivo, multicéntrico que incluyó 7337 casos de COVID-19 en la provincia de Hubei, China, donde se evidenció que la glucemia bien controlada (variabilidad glucémica entre 70 y 180 mg/dL) se asoció con una mortalidad marcadamente menor en comparación con los individuos con glucemia mal controlada (> 180 mg/dL) durante la hospitalización (13). Se requerirán experimentos clínicos para evaluar el efecto de implementar protocolos estrictos para lograr el control de la glucemia para comprobar esta hipótesis.

Una de las principales fortalezas de este estudio es que se contó con un protocolo institucional muy estricto que permite identificar pacientes con hiperglucemia más fácilmente, lo cual disminuye la posibilidad de sesgos de selección. En cuanto a las debilidades, se ha de tener en cuenta que al ser un estudio observacional retrospectivo no es posible demostrar causalidad entre las variables de interés. Por lo que este puede ser el punto de partida para futuros estudios.

**Tabla 4.** Factores asociados a presentar lesión renal aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19

| Variable              | Univariado |              |         | Multivariado |             |         |
|-----------------------|------------|--------------|---------|--------------|-------------|---------|
|                       | OR         | IC           | p       | OR           | IC          | p       |
| Hiper glucemia        | 2.08       | 1.29 – 3.36  | 0.003   | 2.73         | 1.24 – 5.96 | 0.012   |
| Tipo de diabetes      |            |              |         |              |             |         |
| No diabéticos         | Referencia |              |         | Referencia   |             |         |
| DM1                   | 1.48       | 0.28 – 7.86  | 0.640   | ---          | ---         | ---     |
| DM2                   | 1.11       | 0.63 – 1.93  | 0.724   | ---          | ---         | ---     |
| Edad                  | 1.02       | 1.00 – 1.03  | 0.029   | ---          | ---         | ---     |
| Sexo masculino        | 2.52       | 1.48 – 4.28  | < 0.001 | 3.26         | 1.69 – 6.27 | < 0.001 |
| Obesidad <sup>a</sup> | 0.67       | 0.36 – 1.26  | 0.218   | ---          | ---         | ---     |
| ERC <sup>b</sup>      | 5.65       | 2.63 – 12.17 | < 0.001 | 5.49         | 2.14 – 14.1 | < 0.001 |
| Cirrosis hepática     | 7.42       | 0.66 – 82.78 | 0.103   | ---          | ---         | ---     |
| Cáncer                | 1.25       | 0.63 – 2.46  | 0.520   | ---          | ---         | ---     |
| Hipertensión arterial | 2.28       | 1.41 – 3.69  | 0.001   | 3.01         | 1.64 – 5.54 | < 0.001 |
| Dímero D <sup>c</sup> | 1.86       | 1.14 – 3.04  | 0.013   | ---          | ---         | ---     |
| LDH <sup>d</sup>      | 2.03       | 1.22 – 3.39  | 0.006   | ---          | ---         | ---     |
| PCR <sup>e</sup>      | 2.44       | 1.39 – 4.27  | 0.002   | 2.28         | 1.15 – 4.49 | 0.017   |
| PaO2/FiO2             |            |              |         |              |             |         |
| > 300                 | Referencia |              |         | Referencia   |             |         |
| 201 – 300             | 1.35       | 0.69 – 2.61  | 0.377   | 2.27         | 0.95 – 5.45 | 0.064   |
| 101 – 200             | 1.80       | 0.85 – 3.81  | 0.126   | 2.03         | 0.75 – 5.51 | 0.160   |
| 100 o <               | 9.78       | 3.97 – 24.07 | < 0.001 | 16.45        | 5.33 – 50.7 | < 0.001 |

<sup>a</sup>Obesidad: definida como índice de masa corporal de 30 kg/m<sup>2</sup> o >.

<sup>b</sup>ERC: enfermedad renal crónica.

<sup>c</sup>Dímero D > 1,000 ng/mL

<sup>d</sup>LDH: lactato deshidrogenasa, > 350 U/l.

<sup>e</sup>PCR: proteína C reactiva > 10 mg/dL.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 5.** Factores asociados a presentar mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19

| Variable              | Univariado |             |         | Multivariado |             |         |
|-----------------------|------------|-------------|---------|--------------|-------------|---------|
|                       | OR         | IC          | p       | OR           | IC          | p       |
| Hiperglucemia         | 1.96       | 1.22-3.16   | 0.006   | 2.61         | 1.20-5.68   | 0.015   |
| Tipo de diabetes      |            |             |         |              |             |         |
| No diabéticos         | Referencia |             |         | Referencia   |             |         |
| DM1                   | 2.98       | 0.64 – 13.7 | 0.160   | ---          | ---         | ---     |
| DM2                   | 1.40       | 0.81 – 2.41 | 0.224   | ---          | ---         | ---     |
| Sexo masculino        | 1.08       | 0.67-1.74   | 0.763   | ---          | ---         | ---     |
| Obesidad <sup>a</sup> | 0.43       | 0.21-0.87   | 0.019   | ---          | ---         | ---     |
| ERC <sup>b</sup>      | 3.09       | 1.44-6.64   | 0.004   | ---          | ---         | ---     |
| Cirrosis hepática     | 1.83       | 0.16-20.4   | 0.624   | ---          | ---         | ---     |
| Cáncer                | 4.74       | 2.58-8.72   | < 0.001 | 4.92         | 2.25-10.75  | < 0.001 |
| Hipertensión arterial | 2.28       | 1.41-3.69   | 0.001   | ---          | ---         | ---     |
| Dímero D <sup>c</sup> | 3.26       | 1.95-5.44   | < 0.001 | ---          | ---         | ---     |
| LDH <sup>d</sup>      | 2.22       | 1.32-3.75   | 0.003   | ---          | ---         | ---     |
| PCR <sup>e</sup>      | 3.39       | 1.86-6.21   | < 0.001 | 3.26         | 1.58 – 6.71 | 0.001   |
| PaO2/FiO2             |            |             |         |              |             |         |
| > 300                 | Referencia |             |         | Referencia   |             |         |
| 201 – 300             | 0.59       | 0.31-1.10   | 0.098   | 0.66         | 0.30-1.46   | 0.313   |
| 101 – 200             | 1.37       | 0.70-2.71   | 0.361   | 1.20         | 0.51-2.86   | 0.669   |
| 100 o <               | 5.38       | 2.30-12.6   | < 0.001 | 5.63         | 1.97-16.11  | 0.001   |

<sup>a</sup>Obesidad: definida como índice de masa corporal de 30 kg/m<sup>2</sup> o >.

<sup>b</sup>ERC: enfermedad renal crónica.

<sup>c</sup>Dímero D > 1,000 ng/mL

<sup>d</sup>LDH: lactato deshidrogenasa, > 350 U/l.

<sup>e</sup>PCR: proteína C reactiva > 10 mg/dL.

**Fuente:** elaboración propia.

Por otra parte, actualmente las cepas circulantes en Colombia, según el reporte más reciente de la OMS, corresponden predominantemente a la variante Omicrón (99.6 %), y la mortalidad nacional ha descendido hasta ser menor a 100 muertes por cada millón de habitantes (14). Estas características son diferentes a las identificadas al momento de recolectar los datos para nuestro estudio, en el que la mortalidad alcanzó a ser hasta de 600 muertes por cada millón de habitantes y las cepas circulantes eran distintas (14). Lo anterior supone que el comportamiento e impacto metabólico en los pacientes con COVID-19 con las cepas actuales pudiese ser diferente y por ende es necesario realizar nuevos estudios que confirmen los hallazgos en este momento.

### Conclusión

Nuestros resultados sugieren que la hiperglucemia se asocia de forma independiente con peores desenlaces, aumentando el riesgo de SDRA, LRA y de mortalidad, siendo más importante la presencia de hiperglucemia que el antecedente de diabetes mellitus. Estos hallazgos sugieren que es muy importante la detección temprana y la monitorización de la hiperglucemia, así como su tratamiento durante la hospitalización en pacientes con infección por COVID-19. Se requerirán experimentos clínicos para confirmar las ventajas de instaurar protocolos estrictos para el control intrahospitalario de la glicemia en estos pacientes.

### Contribuciones de los autores

Ernesto Ignacio Ferrer-Pérez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), curaduría de datos, administración del proyecto, supervisión; David Gabriel David-Pardo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), curaduría de datos, administración del proyecto, supervisión; Óscar Mauricio Muñoz Velandia: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), curaduría de datos, administración del proyecto, supervisión; Darío Alfredo Parra Prieto: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Ana

María Gómez Medina: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Diana Cristina Henao Carrillo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Jossie Esteban Quijano Naranjo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Alfonso Kerguelen Villadiego: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Juan Camilo Salgado Sánchez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Ruby Isabel Jojoa Jojoa: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Claudia Milena Gómez Giraldo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología.

### Declaración de fuentes de financiación

La presente investigación no requirió de ayudas económicas para su realización.

### Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses en relación con este trabajo.

### Referencias

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [3] Gómez AM, Henao DC, Muñoz OM, Aschner P, Yepes CA, Jojoa R, et al. Glycemic control metrics using flash glucose monitoring and hospital complications in

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

- patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(2):499–503. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.008>
- [4] Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- [5] Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021;53(1):103–116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1836566>
- [6] Carrasco-Sánchez FJ, Carretero-Gómez J, Gómez-Huelgas R, García-Ordoñez MA, Pardo-Ortega M v., de Escalante-Yanguela B, et al. Hiperglucemia inducida por estrés en pacientes ancianos hospitalizados no críticos. *Rev Clin Esp.* 2018;218(5):223–231. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.02.017>
- [7] Godinjak A, Iglica A, Burekovic A, Jusufovic S, Ajanovic A, Tancica I, Kukuljac A. Hyperglycemia in critically ill patients: management and prognosis. *Med Arch.* 2015;69(3):157–160. <https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.157-160>
- [8] Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8:e001476. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001476>
- [9] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1573–1582. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
- [10] Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney IntSuppl.* 2012;2(1):1–138. <https://experts.umn.edu/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-acute-kidney-injur>
- [11] Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Di Valvasone S, Chiostrri M, Peris A. The prognostic role of hyperglycemia and glucose variability in covid-related acute respiratory distress syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175:108789. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108789>
- [12] Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, et al. A machine-generated view of the role of blood glucose levels in the severity of COVID-19. *Front Public Health.* 2021;9:695139. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.695139>
- [13] Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068–1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
- [14] Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. Reporte de situación COVID-19 Colombia n. ° 293 – 8 de marzo 2023. Colombia: Paho. <https://www.paho.org/es/documentos/reportes-situacion-covid-19-colombia-no-293-8-marzo-2023>

**Notas**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Apuntes**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



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

**Metopirone**<sup>®</sup>  
**Metyrapone 250 mg**  
Soft Capsules

Artículo original

# Insulinas de ultra larga acción: evaluación de prescripción-indicación en diabéticos tipo 2 de una institución de salud colombiana

Carlos Gabriel Enríquez-Zúñiga <sup>1,2</sup>, Manuel Enrique Machado-Duque <sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Asociación Colombiana de Farmacología, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira (Risaralda), Colombia

<sup>4</sup>Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira (Risaralda), Colombia

**Cómo citar:** Enríquez Zúñiga CG, Machado-Duque ME. Insulinas de ultra larga acción: evaluación de prescripción-indicación en diabéticos tipo 2 de una institución de salud colombiana. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e810. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.810>

Recibido: 10/Abril/2023

Aceptado: 04/Julio/2023

Publicado: 08/Noviembre/2023

## Resumen

**Contexto:** la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con distribución global y prevalencia creciente. Diferentes tipos de insulina son empleadas en su tratamiento y, de éstas, las análogas de ultra larga acción constituyen las insulinas basales más costosas.

**Objetivo:** evaluar la prescripción-indicación de las insulinas de ultra larga acción (degludec y glargina U-300) con base en las recomendaciones de su lugar en la terapéutica en pacientes diabéticos tipo 2 de una institución prestadora de servicios de salud colombiana de enero a diciembre 2021.

**Metodología:** estudio farmacoepidemiológico, descriptivo y transversal que incluyó 309 registros de pacientes prescritos con alguna insulina de ultra larga acción en el período establecido. Las variables analizadas fueron sexo, edad, escolaridad, índice de masa corporal, tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2, antecedente de hipoglicemia, dependencia de cuidador, comorbilidades, medicamentos empleados y porcentaje de hemoglobina glicosilada. Se emplearon pruebas estadísticas como chi-cuadrado y una regresión logística binaria, estableciéndose como diferencia significativa en los valores de  $p < 0,05$  (IC 95 %).

**Resultados:** el 51.5 % de los pacientes era de sexo masculino, la edad tuvo una mediana de 60 años (RIQ 12.0) y 33.3 % tenía antecedente de hipoglicemia. No hubo relación estadísticamente significativa entre la prescripción de estas insulinas con las variables promotoras de hipoglicemia y la insulina degludec fue más prescrita.

**Conclusión:** potencialmente, las insulinas de ultra larga acción estarían empleándose sin considerar el perfil clínico de cada paciente y las condiciones en que ofrecen un beneficio adicional por reducir hipoglicemias, lo cual sugiere una oportunidad de mejora en su uso.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, insulina, hipoglicemia, uso de medicamentos, prescripción de medicamentos, farmacoepidemiología.

## Destacados

- Al comparar las insulinas análogas entre sí o con insulina NPH, ninguno de estos medicamentos ha demostrado diferencia significativa en cuanto a la eficacia.
- Las insulinas basales análogas de larga acción vs. la insulina humana pueden reducir la aparición de hipoglicemias y aquellas de ultra larga acción pueden reducirlas aún más en cierto tipo de pacientes.
- En este estudio, el 48.2 % de la población presentaba por lo menos alguna condición promotora de hipoglicemia y, de este grupo, el 54.3% terminó desarrollándola. Por el contrario, el 51.8 % de aquellos que no presentaban estas condiciones, el 13.7 % presentó hipoglicemia.
- La insulina degludec que tiene una eficacia similar a la insulina glargina U-300 es más costosa, pero fue más prescrita.

 **Correspondencia:** Carlos Gabriel Enríquez Zúñiga, carrera 39 # 4A-45, Cali, Colombia.  
Correo-e: [cargez@hotmail.com](mailto:cargez@hotmail.com)

## Ultra-long-acting insulins: Evaluation of prescription-indication in type 2 diabetics from a Colombian health institution

### Abstract

**Context:** Type 2 diabetes mellitus is a disease with global distribution and increasing prevalence. Different types of insulin are used in its treatment and, of these, the ultra-long-acting analogues are the most expensive.

**Objective:** To evaluate the prescription-indication of ultra-long-acting insulins based on the recommendations of their place in therapy, in patients with type 2 diabetes of a Colombian health service provider institution, from January to December 2021.

**Methodology:** Pharmacoepidemiological, descriptive and cross-sectional study, which included 309 records of patients prescribed with an ultra-long-acting insulin in the established period. The variables analyzed were sex, age, education, body mass index, time since diagnosis of type 2 diabetes mellitus, history of hypoglycemia, caregiver dependency, comorbidities, medications used, and percentage of glycosylated hemoglobin. Statistical tests such as Chi square and binary logistic regression were applied, establishing as statistically significant difference p value <0,05 (IC 95%).

**Results:** 51.5% of the patients were male, the median age was 60 years (IQR 12.0) and 33.3% had a history of hypoglycemia. There was no statistically significant relationship between the prescription of these insulins with the variables that promote hypoglycemia. Insulin degludec was more prescribed.

**Conclusions:** Potentially, ultra-long-acting insulins are being used without considering the clinical profile of each patient and the conditions in which they offer an additional benefit by reducing hypoglycemia, which suggests an opportunity to improve their use.

**Keywords:** diabetes mellitus, insulin, hypoglycemia, drug utilization, drug prescription, pharmacoepidemiology.

### Highlights

- When comparing the analogue insulins with each other or with NPH insulin, neither of these drugs has shown a significant difference in efficacy.
- Analogous long-acting basal insulins vs. human insulin can reduce the occurrence of hypoglycemia, and ultra-long-acting insulins can reduce it even more in certain types of patients.
- In this study, 48.2% of the population had at least one hypoglycemia promoting condition, and of this group, 54.3% ended up developing it. In contrast, of the 51.8% of those who did not present these conditions, 13.7% presented hypoglycemia.
- Insulin degludec, with similar efficacy to insulin glargina U-300 but more expensive, was more prescribed.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico heterogéneo, predominante en la adultez, que con frecuencia coexiste con otras morbilidades y se caracteriza por una hiperglucemia crónica como consecuencia de una deficiencia en la secreción o acción de la insulina (1). En el mundo aproximadamente 537 millones de adultos la padecen y para su manejo se destinan USD \$ 966 000 millones que equivalen al 9.0 % del gasto en salud mundial; se estima que, para el 2045, el número de personas afectadas ascenderá a 783 millones (2). En América Central y del Sur, 32 millones de personas tienen DM2, con un gasto medio anual de 2240 dólares por persona (3) y, en Colombia, la prevalencia es aproximadamente el 8,3 % (4) con un costo anual de USD \$ 2708 millones (5).

Desde su aparición, las insulinas análogas son más usadas que las insulinas humanas, llegando en algunos casos hasta un 80 % de las prescripciones (6), sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a su eficacia (descenso de hemoglobina glicosilada) al compararlas entre sí y con insulina NPH (7-12). Sin embargo, de todas las insulinas basales, degludec y glargina U-300, representan las de mayor costo (13).

En lo relacionado con la seguridad, las insulinas análogas de larga acción vs. la insulina humana pueden reducir la aparición de hipoglicemias, y existe evidencia sólida de que las insulinas de ultra larga acción pueden reducirlas aún más en pacientes que, estando en tratamiento con otra insulina basal y agentes normoglucemiantes, presenten hipoglicemias (principalmente recurrentes o nocturnas) o que

presentan condiciones de mayor riesgo para que estas sucedan (14-19), confiriéndoles así un perfil más seguro.

Los estudios de prescripción-indicación describen cuáles son las indicaciones de uso de fármacos en tratamientos crónicos, en enfermedades frecuentes y en las que existe una alternativa eficaz al tratamiento prescrito. Lo anterior permite valorar si el tratamiento es adecuado o si existe uno alternativo con mejor relación beneficio/riesgo/costo (20). Al comparar el uso observado de los medicamentos, con unos patrones de referencia (resultados de ensayos clínicos controlados o recomendaciones de guías de práctica clínica), es posible conocer las diferencias entre el uso de medicamentos observado y dichos patrones.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prescripción-indicación de las insulinas de ultra larga acción (degludec y glargina U-300) con base en las recomendaciones de su lugar en la terapéutica en pacientes con diabetes tipo 2 de una institución prestadora de servicios de salud colombiana de enero a diciembre 2021.

## Métodos

Estudio farmacoepidemiológico enmarcado dentro del uso de medicamentos (prescripción-indicación), descriptivo y transversal. Se definieron como criterios de inclusión el tener consignado el diagnóstico de diabetes tipo 2 dentro del registro del programa de riesgo cardiovascular de la institución de salud en la ciudad de Cali, Colombia, y haber recibido la prescripción de una insulina análoga de ultra larga acción entre enero y diciembre de 2021. Se consideraron como criterios de exclusión aquellos registros incompletos en la historia clínica que no contuvieran la información requerida para este estudio.

Del total de un registro de 2836 pacientes diabéticos pertenecientes a la institución prestadora de servicios 326 cumplieron los criterios de inclusión. De este grupo fueron excluidos 17 registros que no contenían los datos necesarios para la realización de los análisis planteados, quedando así un total de 309 registros.

A partir de los registros clínicos de cada paciente se obtuvo información de las variables planteadas por parte de uno de los investigadores, siendo ésta almacenada en un set de datos con las variables de interés. Inicialmente, se realizó una prueba piloto con el 5 % de la población para identificar posibles problemas del instrumento y validar los datos, encontrándose factibilidad para adelantar el estudio. Se consideraron los siguientes grupos de variables: 1) sociodemográficas: sexo, edad, escolaridad y régimen de afiliación; 2) clínicas: índice de masa corporal, tiempo de diagnóstico de DM2, complicaciones microvasculares, antecedente de hipoglicemia en los seis meses previos a la formulación de las insulinas de ultra larga acción y dependencia de cuidador; 3) comorbilidades: registro de enfermedades crónicas asociadas; 4) farmacológicas: medicamentos previamente empleados, insulina de ultra larga acción prescrita, dosis utilizada y, finalmente, 5) paraclínicas: porcentaje de hemoglobina glicosilada HbA1c.

## Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Se obtuvo la autorización de la institución prestadora de servicios de salud y toda la información personal se manejó con estricta reserva. Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio se clasificó como una investigación sin riesgo.

## Plan de análisis

Se validaron los datos recolectados en el data set, identificando valores extraños y faltantes para proceder a ajustarlos. Se efectuaron las observaciones en el software estadístico SPSS v 29.0, y se realizó un análisis univariado con frecuencias y proporciones para variables categóricas y una descripción de medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas; la prueba de normalidad aplicada fue Kolmogorov-Smirnov.

Para las comparaciones entre variables se emplearon pruebas de  $\chi^2$ , U de Mann-Whitney y Test de Wilcoxon. Finalmente, se realizó una regresión logística binaria para identificar, desde una naturaleza de análisis preliminar, las

variables asociadas con el control de hemoglobina glicosilada a seis meses del inicio de observación, y se estableció como diferencia estadísticamente significativa valores de  $p < 0.05$  (IC 95 %).

## Resultados

En los 309 registros incluidos se encontró que el 51.5 % de los pacientes ( $n=159$ ) eran de

sexo masculino; la edad tuvo una mediana de 60 años (RIQ 12.0) y todos los sujetos pertenecían al régimen contributivo del sistema de salud. El 95.5 % ( $n=295$ ) presentó al menos otra patología crónica asociada, siendo la dislipidemia la más frecuente con el 86.4 % ( $n=267$ ). La dependencia de cuidador se registró en el 9.7 % ( $n=30$ ) (tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los pacientes

| Característica   | Población completa |      |
|--|--------------------|------|
|  | n=309              | %    |
| Sexo<br>Hombre   | 159                | 51.5 |
| Edad años<br>Mediana; RIQ 60; 12,0                       |                    |      |
| Escolaridad  |                    |      |
| Primaria   | 26                 | 8.4  |
| Bachillerato   | 124                | 40.1 |
| Técnico/tecnólogo  | 52                 | 16.8 |
| Profesional  | 107                | 34.6 |
| Régimen de salud   |                    |      |
| Contributivo   | 309                | 100  |
| IMC kg/m <sup>2</sup><br>Mediana; RIQ 29,1; 4,3          |                    |      |
| Peso normal  | 41                 | 13.0 |
| Sobrepeso  | 170                | 55.0 |
| Obesidad   | 98                 | 32.0 |
| Tiempo de diagnóstico DM2 en años<br>Mediana; RIQ 7; 2,0 |                    |      |
| Comorbilidades   |                    |      |
| Dislipidemia   | 267                | 86.4 |
| Hipertensión arterial                                    | 207                | 67.0 |

|   |     |      |
|---|-----|------|
| Enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular <60mL/min)          | 72  | 23.3 |
| Estadio 3a  | 49  | 15.9 |
| Estadio 3b  | 23  | 7.4  |
| Falla cardíaca  | 27  | 8.7  |
| Cardiomiopatía isquémica  | 26  | 8.4  |
| Enfermedad cerebrovascular  | 16  | 5.2  |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica                                     | 15  | 4.8  |
| Enfermedad arterial oclusiva crónica  | 7   | 2.3  |
| Complicación microvascular  | 94  | 30.4 |
| Medicamentos  |     |      |
| Antidiabéticos (no insulinas)   | 309 | 100  |
| Inhibidores SGLT2   | 272 | 88.0 |
| Inhibidores DPP-4   | 246 | 78.6 |
| Metformina  | 238 | 77.0 |
| Análogos GLP1   | 44  | 14.2 |
| Sulfonilureas   | 0   | 0.0  |
| Otros antidiabéticos  | 0   | 0.0  |
| Antihipertensivos   | 207 | 67.0 |
| Hipolipemiantes   | 281 | 91.0 |
| Uso de insulina basal antes de prescripción de una de ultra larga acción    | 281 | 90.9 |
| glargina U-100  | 235 | 76.1 |
| Detemir   | 28  | 9.1  |
| NPH   | 18  | 5.8  |
| Uso de insulina prandial antes de prescripción de una de ultra larga acción | 178 | 57.6 |

| Esquema de insulina empleado    |     |      |
|---------------------------------|-----|------|
| Basal                           | 103 | 36.6 |
| Basal + un bolo                 | 86  | 30.6 |
| Basal + 2 o 3 bolos             | 92  | 32.7 |
| Insulinas de ultra larga acción |     |      |
| degludec                        | 187 | 60.5 |
| glargina                        | 122 | 39.5 |

**Fuente:** elaboración propia.

El 33.3 % (n=103) tuvo antecedente de hipoglicemia en los seis meses previos al inicio de una insulina de ultra larga acción, de las cuales degludec fue la más prescrita, con el 60.5 % (n=187).

Antes de la prescripción de una de las insulinas de ultra larga acción, el 91.0% (n=281) ya usaba otra insulina, siendo glargina U100 la basal más frecuente, con 76.1 % (n=235) (tabla 1). De la población incluida, el 48.2 % presentaba por lo menos alguna de las condiciones que evidenciaron una relación estadísticamente significativa con el antecedente de hipoglicemia y, de este grupo, el 54.3 % terminó desarrollándola, lo cual indica que

éste estuvo presente en el 100 % de aquellos con enfermedad arterial oclusiva crónica, en el 87 % de quienes tenían una tasa de filtración glomerular <45 ml/min y en el 86.6 % de los pacientes con dependencia de cuidador. Otras condiciones como la cardiomiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la falla cardíaca, la edad mayor de 65 años, el diagnóstico de más de 10 años de diabetes tipo 2 y el uso de un esquema intensivo de insulina también demostraron relación con el antecedente de hipoglicemia. En contraste, del 51.8 % de los pacientes que no presentaban estas condiciones promotoras de hipoglicemia, el 13,7 % la había presentado (tabla 2).

**Tabla 2.** Relación de algunas condiciones clínicas o terapéuticas e hipoglicemia

| Variable        | Hipoglicemia previa a uso de insulina de ultra larga acción |           | Valor de p |
|-----------------|---|-----------|------------|
|                 | Sí<br>n %   | No<br>n % |            |
| Dislipidemia    | 92 34.4   | 175 65.6  | 0,26*      |
| > 65 años       | 47 63.5   | 27 36.5   | <0,001*    |
| TFG < 45 ml/min | 20 87   | 3 13.0    | <0,001*    |

|   |         |          |         |
|---|---------|----------|---------|
| Hipertensión arterial                     | 88 42.5 | 119 57.5 | 0,18*   |
| Cardiomiopatía isquémica                  | 21 81.0 | 5 19.0   | <0,001* |
| Enfermedad cerebrovascular                | 13 81.2 | 3 18.8   | <0,001* |
| Enfermedad arterial oclusiva crónica      | 7 100   | 0 0.0    | <0,001* |
| Falla cardíaca                            | 23 85.1 | 4 14.9   | <0,001* |
| Diagnóstico > 10 años                     | 55 70.5 | 23 29.5  | <0,001* |
| Diagnóstico 5-10 años                     | 34 27.6 | 89 72.4  | 0,12*   |
| Diagnóstico < 5 años                      | 14 13.0 | 94 87.0  | 0,17*   |
| Dependencia de cuidador                   | 26 86.6 | 4 13.4   | <0,001* |
| Esquema de insulina basal más 2 o 3 bolos | 50 54.3 | 42 55.7  | 0,04*   |

\*Chi-cuadrado.

**Fuente:** elaboración propia.

La prescripción de las insulinas de ultra larga acción no demostró relación estadísticamente significativa con las condiciones en salud que evidenciaron comportarse como promotoras de hipoglicemia. Igualmente, no se encontró que

otras condiciones clínicas, tales como la edad, el sexo o el índice de masa corporal hubiesen tenido una relación significativa con la formulación de estas insulinas (tabla 3).

**Tabla 3.** Prescripción de insulina degludec y glargina U-300 de acuerdo con algunas condiciones clínicas o terapéuticas

| Variable     | Degludec<br>n % | Glargina u-300<br>n % | Valor de p |
|--------------|-----------------|-----------------------|------------|
| Sexo         |                 |                       | 0.856*     |
| Hombres      | 97 61           | 62 39                 |            |
| Mujeres      | 90 60           | 60 40                 |            |
| Edad en años | 60.0 (RIQ 12.0) | 60.5 (RIQ 12.0)       | 0.807¥     |

|  |                |                |        |
|--|----------------|----------------|--------|
| >65 años                                 | 42 57          | 32 43          | 0.448* |
| Índice de masa corporal                  | 29.2 (RIQ 4,0) | 29.0 (RIQ 4.3) | 0.781‡ |
| Obesidad                                 | 58 59          | 40 41          | 0.744* |
| Hipoglicemia en los 6 meses previos      | 62 60          | 41 40          | 0.934* |
| Tasa de filtración glomerular <45 ml/min | 12 52          | 11 48          | 0.395* |
| Cardiomiopatía isquémica                 | 15 57.7        | 11 52.3        | 0.758* |
| Enfermedad cerebrovascular               | 9 56.2         | 7 43.8         | 0.720* |
| Enfermedad arterial oclusiva crónica     | 5 71.4         | 2 18.6         | 0.550* |
| Falla cardíaca                           | 15 55.5        | 12 44.5        | 0.581* |
| Dependencia de cuidador                  | 17 57          | 13 43.0        | 0.650* |
| Diagnóstico de DM2 >10 años              | 48 61.5        | 30 38.5        | 0.831* |
| Esquema basal de insulina + 2 o 3 bolos  | 62 67.3        | 30 32.7        | 0.157* |

\*Chi-cuadrado.  
‡U de Mann-Whitney.

**Fuente:** elaboración propia.

La mediana de HbA1c al iniciar una insulina de ultra larga acción fue 8.6 (RIQ 1.40) y a los seis meses de su uso fue de 8.5 (RIQ 1.32); entre estos valores hubo diferencia estadística significativa ( $p=0.004$  por Test de Wilcoxon). El logro de meta de HbA1c ( $<7.0\%$ ) demostró una relación estadísticamente significativa con

algunas condiciones clínicas de los pacientes, encontrándose, entre ellas, la edad ( $p=0.003$ ), la obesidad ( $p=0.005$ ), la hipertensión arterial ( $p=0.004$ ), la falla cardíaca ( $p=<0,001$ ) y la tasa de filtración glomerular  $<65$  ml/min ( $p=<0.001$ ) (tabla 4).

**Tabla 4.** Logro de meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y algunas condiciones clínicas o terapéuticas

| Variable  | Logro de metas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) a 6 meses de uso de insulina ultra larga acción |                 | Valor de p |
|---|---|-----------------|------------|
|   | Sí<br>n %   | No<br>n %       |            |
| Sexo  |   |                 | 0.797*     |
| Hombres   | 16 10.9   | 130 89.1        |            |
| Mujeres   | 16 11.9   | 118 88.1        |            |
| Edad en años                                    | 63.5 (RIQ 12.3)   | 60.0 (RIQ 12.0) | 0.003¥     |
| Obesidad  | 3 3.4   | 83 96.6         | 0.005*     |
| Dislipidemia                                    | 31 13.0   | 211 87.0        | 0.067*     |
| Hipertensión arterial                           | 29 15.0   | 163 85.0        | 0.004*     |
| Cardiomiopatía isquémica                        | 7 29.0  | 17 71.0         | 0.004*     |
| Falla cardíaca                                  | 8 33.0  | 16 67.0         | <0.001*    |
| Tasa de filtración glomerular <60 ml/min        | 15 100  | 0 0.00          | <0.001*    |
| Enfermedad cerebrovascular                      | 4 26.6  | 11 73.4         | 0.057*     |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica         | 4 28.0  | 10 72.0         | 0.069*     |
| Enfermedad arterial oclusiva crónica            | 1 16.6  | 5 83.4          | 0.684*     |
| Complicaciones microvasculares                  | 19 32.0   | 67 68,0         | <0,001*    |
| Dependencia de cuidador                         | 7 26.0  | 20 74,0         | 0,013*     |
| Tiempo de diagnóstico en años                   | 7.0 (RIQ 5.0)   | 10,0 (RIQ 5,2)  | 0.777¥     |
| n.º de medicamentos (no insulinas) por paciente | 6.0 (RIQ 2.0)   | 6,0 (RIQ 3,0)   | 0,089¥     |
| Esquema basal de insulina + 2 o 3 bolos         | 17 20.0   | 68 80,0         | 0,097*     |

\*Chi-cuadrado.

¥ U de Mann-Whitney.

**Fuente:** elaboración propia.

Al realizar un análisis multivariado de estas condiciones mediante una regresión logística binaria solo la obesidad demostró una relación estadísticamente significativa con el logro de dicha

meta (OR. 9.133 (IC 95 %) [2.4106–34.605] (tabla 5). Únicamente, el 3.0 % de los pacientes obesos logró la meta de HbA1c <7.0 %.

**Tabla 5.** Regresión logística binaria del logro de meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y algunas condiciones clínicas o terapéuticas

| Predictor                                | Valor de p | OR ajustado | 95 % IC  |          |
|--|------------|-------------|----------|----------|
|  |            |             | Inferior | superior |
| Sexo                                     |            |             |          |          |
| Masculino-femenino                       | 0.596      | 1.071       | 0.5390   | 2.936    |
| Edad en años                             | 0.354      | 0.960       | 0.9616   | 1.216    |
| Obesidad                                 |            |             |          |          |
| Sí-No                                    | 0.001      | 9.133       | 2.4106   | 34.605   |
| Hipertensión arterial                    |            |             |          |          |
| Sí-No                                    | 0.903      | 1.131       | 0.8573   | 1.586    |
| Cardiomiopatía isquémica                 |            |             |          |          |
| Sí-No                                    | 0.860      | 1.112       | 0.2886   | 4.433    |
| Falla cardíaca                           |            |             |          |          |
| Sí-No                                    | 0.976      | 1.148       | 0.0743   | 2.887    |
| Tasa de filtración glomerular <60 ml/min |            |             |          |          |
| Sí-No                                    | 0.927      | 1.122       | 0.2321   | 4.511    |
| Complicaciones microvasculares           |            |             |          |          |
| Sí-No                                    | 0.665      | 1.034       | 0.0716   | 1.497    |
| Dependencia de cuidador                  |            |             |          |          |
| Sí-No                                    | 0.961      | 1.098       | 0.2302   | 4.682    |

**Nota:** la categoría de referencia fue la misma para todas las variables Sí/No.

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

En este estudio más de la mitad de la población no tenía un registro de condiciones predisponentes para hipoglicemia. El antecedente de ésta no estuvo presente en las dos terceras partes de los pacientes, casi un 10 % de la población no usaba insulina y fue prescrito directamente con una de ultra larga acción y no se encontró relación estadísticamente significativa entre alguna condición clínica y la prescripción de este tipo de insulinas. A esto se sumó una mayor prescripción de insulina degludec sobre glargina U-300, que es más costosa pero igual de eficaz (21, 22).

Estos hallazgos indican que, dentro de la población estudiada, las insulinas de ultra larga acción no estarían siendo empleadas en todos los casos con base en las recomendaciones para su uso y las condiciones en las que han mostrado evidencia de mayor seguridad por la disminución de hipoglicemias encontradas en la literatura (19, 22, 23, 24). Esto representa un aporte al conocimiento relacionado con la prescripción-indicación de estas insulinas dentro del tratamiento de pacientes con DM2 en el contexto de la práctica médica local.

Las condiciones promotoras de hipoglicemia (edad >65 años, TFG <45 ml/min, antecedente de algún evento macrovascular —cardiomiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial oclusiva crónica—, falla cardíaca, dependencia de cuidador, diagnóstico de DM2 >10 años y uso de esquema basal de insulina + 2 o 3 bolos) (25, 26, 27) estuvieron presentes en algo menos de la mitad de la población (48.2 %), pero, de este grupo, más de la mitad terminó presentándola (51.8 %), lo cual puede considerarse como un porcentaje elevado. En contraste, quienes no tenían condiciones promotoras de hipoglicemia, la presentaron en una proporción mucho menor (13.7 %).

En este sentido, algunos estudios que han demostrado menos hipoglicemias con uso de una insulina de ultra larga acción en comparación con una insulina basal diferente, han incluido pacientes con al menos alguna condición promotora de hipoglicemia (19, 22, 28). Esto apunta a que la disminución de hipoglicemias pareciese obtenerse en este tipo de pacientes.

La predominancia del sobrepeso en la población es un reflejo de lo reportado por Aschner et al, quienes encontraron que en nuestro país la frecuencia de esta condición es mayor al 30 % en la población diabética (29). El hecho de que la dislipidemia y la hipertensión arterial hayan sido las dos comorbilidades más frecuentes, concuerda con lo encontrado por Estrada et al (30), quienes también identificaron a estas dos patologías como las más predominantes en pacientes diabéticos tipo 2 (dislipidemia en el 66.1 % e hipertensión arterial en el 46.1 %). Los diagnósticos de diabetes e hipertensión, y diabetes y dislipidemia, se explican por diferentes mecanismos fisiopatológicos que incluyen la activación del sistema nervioso simpático, la afectación de los transportadores de glucosa y el aumento de formación de lipoproteínas de baja densidad por parte del hígado (31, 32).

El uso de insulina glargina U-100 como la insulina basal más empleada antes de iniciar una de ultra larga acción responde a que este medicamento acapara un 66 % del mercado de las insulinas basales y tiene un alto alcance entre pacientes diabéticos de diferentes regiones geográficas (33).

El comportamiento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) demostró una diferencia estadísticamente significativa entre la mediana previa al inicio de una de las insulinas de ultra larga acción y la obtenida a los seis meses de su uso. Desde el punto de vista clínico, esto podría no considerarse relevante, dada la disminución de solo 0.1 % en su valor, pero sí podría traducirse en que se estaría empleando una alternativa terapéutica más costosa. Por otro lado, la obesidad fue una condición que desfavoreció el adecuado control glicémico en este estudio, ya que solo el 3.0 % de los pacientes obesos lograron la meta de HbA1c (< 7,0 %). Al respecto, ya se ha demostrado que el acúmulo de tejido adiposo genera procesos de hipoxia, estrés oxidativo, inflamación e interferencia en procesos de señalización de la insulina (concepto de lipotoxicidad) que propician el estado hiperglucémico (34).

Dentro de las fortalezas de este trabajo se encuentran el haber tenido en cuenta factores sociodemográficos y clínicos específicos de

la población, tratamiento previo empleado y presentación de un evento adverso relevante, como lo es la hipoglicemia dentro del marco de la prescripción de insulinas de ultra larga acción en nuestro medio.

Igualmente, el hecho de que la población incluida pertenecía a un grupo de alto riesgo cardiovascular y que el 48 % tenía al menos un factor de riesgo para hipoglucemia, los hallazgos obtenidos podrían extrapolarse a poblaciones de características similares. De otra parte, se considera que el haber podido conseguir la gran mayoría de la información necesaria para cumplir los objetivos planteados es un punto fuerte de este estudio.

Las debilidades de este trabajo las constituyen el no haber tenido el valor de HbA1c a los seis meses de uso de una insulina de ultra larga acción en todos los pacientes, ya que 29 de ellos (9.4% de la población) no se la practicaron. También, el hecho de no conocer con exactitud cuál fue la causa de las hipoglicemias registradas dentro de los últimos seis meses previos al uso de las insulinas de interés, lo cual, no permite determinar si éstas fueron prescritas en casos en los que las hipoglicemias se presentaron por un mal uso de las insulinas previamente empleadas o por patrones dietarios inadecuados, en lugar de alguna condición clínica de base que las promoviera.

## Conclusiones

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja que requiere de diferentes intervenciones por parte de un equipo interdisciplinario de salud y, dentro de ese manejo, el abordaje farmacológico debe responder a las necesidades de cada paciente.

El no encontrar una relación entre la prescripción de insulinas de ultra larga acción y el antecedente de hipoglucemia con el uso de otras insulinas basales o la presencia de condiciones promotoras de ésta, en las que estos medicamentos han evidenciado un perfil de mayor seguridad, indica una posibilidad de mejora en su uso. Dichas condiciones serían las que, en la práctica clínica, podrían considerarse como una base para el uso de estas insulinas, las cuales hasta el momento no han evidenciado diferencias

significativas de eficacia en comparación con las otras insulinas basales, pero sí son más costosas.

Haciendo una interpretación prudente de los resultados obtenidos, este trabajo podría representar un posible punto de partida para profundizar con otros estudios en el uso que se le está dando a las insulinas de ultra larga acción en la atención de los pacientes con DM2, y así, por una parte, ofrecer la opción farmacológica que más se ajuste a sus necesidades y, por otra parte, alcanzar un mejor aprovechamiento de uno de los recursos en salud que, como se sabe, son finitos.

Son necesarios más estudios para poder determinar si la prescripción de las insulinas de ultra larga acción en nuestro medio está respondiendo a una adecuada individualización de los pacientes que realmente pudieran beneficiarse de ellas.

## Contribución de los autores

Carlos Gabriel Enríquez Zúñiga: conceptualización, curaduría de datos, investigación, administración del proyecto, análisis formal, metodología, recursos, validación, visualización, escritura (borrador original); Manuel Enrique Machado-Duque: conceptualización, análisis formal, metodología, software, validación, visualización, escritura (revisión del borrador).

## Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió financiación de terceros y fue desarrollada con recursos propios del investigador principal.

## Conflictos de interés

Los autores declararon que no presentaron ningún tipo de conflicto o situación que impidiese su participación en el presente estudio.

## Agradecimientos

Gracias a la institución prestadora de servicios de salud que facilitó el acceso a la información para el desarrollo del presente estudio.

## Referencias

- [1] Reyes-Sanamé F, Pérez-Álvarez M, Alfonso-Figueroa E, Ramírez-Estupiñán M, Jiménez-Rizo Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo Científico Médico*. 2016;20(1): <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2194>
- [2] Federación Mexicana de Diabetes, AC. Atlas IDF 10<sup>o</sup> edición-2021. 2021. <https://fmdiabetes.org/atlas-idf-10o-edicion-2021/>
- [3] Fernández R. Diabetes-Datos estadísticos. Statista. 2023. <https://es.statista.com/temas/3526/diabetes/#topicOverview>
- [4] Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LA. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(5):245-256. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>
- [5] Bautista N. Tres de cada 100 colombianos tienen diabetes. Bogotá: Ministerio de Salud; 2020. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Tres-de-cada-100-colombianos-tienen-diabetes.aspx>
- [6] Mordor Intelligence. Tamaño del mercado de insulina basal y análisis de acciones, tendencias y pronósticos de crecimiento (2023-2028). Telangana, India. 2022. <https://www.mordorintelligence.com/es/industry-reports/global-basal-insulin-long-acting-insulin-market-2012-2024>
- [7] de Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: Modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas. *Semergen*. 2013;39(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2012.04.010>
- [8] Villarreal Ríos E, Romero Zamora KG, Vargas Daza ER, Galicia Rodríguez L, Martínez González L, Ramos López JM. Coste-efectividad del uso de esquemas de tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Med Fam*. 2012;5(3):158-165. <https://doi.org/10.4321/S1699-695X2012000300003>
- [9] Bejarano-Roncancio JJ, Almarza-Ibarca JC, Veloza-Naranjos AL. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. *Rev Fac Med*. 2012;60(4):333-341. <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v60n4/v60n4a10.pdf>
- [10] Yale JF, Aroda VR, Charbonnel B, Sinclair AJ, Trescoli C, Cahn A, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2020;46(2):110-118. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.10.002>
- [11] Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(1):15-22. <https://doi.org/10.1111/dom.12329>
- [12] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2022; 45(1): S21-226. [https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1)
- [13] Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative benefits and harms of basal insulin analogues for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):165-174. <https://doi.org/10.7326/M18-0443>
- [14] Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, De La Rosa R, Handelsman Y, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(1):45-56. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7117>
- [15] Yu NC. Nocturnal glycemic control with new insulin glargine 300 U/mL. *Adv Med*. 2019;2019:8587265. <https://doi.org/10.1155/2019/8587265>

- [16] 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;36(7):e3329. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3329>
- [17] Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2018;320(1):53-62. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7993>
- [18] Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (edition 2). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235-3243. <https://doi.org/10.2337/dc14-0990>
- [19] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care.* 2012;35(12):2464-2471. <https://doi.org/10.2337/dc12-1205>
- [20] Figueiras Guzmán A, Caamaño Isoma F, Gestal Otero JJ. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en atención primaria. *Gaceta Sanitaria.* 2000;14(3):7-19. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6388131>
- [21] Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147-2154. <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>
- [22] Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen M V., et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head conclude trial. *Diabetologia.* 2020;63(4):698-710. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>
- [23] Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, et al. Patient-level meta-analysis of the edition 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(9):859-867. <https://doi.org/10.1111/dom.12485>
- [24] Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723-732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
- [25] Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Barcelona: ALAD; 2019. [https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
- [26] Di Lorenzi Brozzone RM, Bruno L, Pandolfi M, Javiel G, Goñi M. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. *Rev urug med interna.* 2017;3:51-60. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v2n3/2993-6797-rumi-2-03-00051.pdf>
- [27] Goldberg Eliaschewitz F, Barreto T. Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin. Vol. 8, *Diabetol metab syndr.* 2016;8:2. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0117-1>
- [28] Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-

- treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head conclude trial. *Diabetologia*. 2020;63(4):698–710. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>
- [29] Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avances en diabetología*. 2010;26(2):95–100. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62005-4)
- [30] Estrada Vázquez LG. Asociación de la hipertensión arterial, descontrol glucémico y dislipidemia con la presencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 [tesis doctoral]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2016. <https://es.studenta.com/content/111302235/asociacion-de-la-hipertension-arterial-descontrol-glucemico-y-dislipidemia-con-l>
- [31] Pauza AG, Thakkar P, Tasic T, Felipe I, Bishop P, et al. GLP1R attenuates sympathetic response to high glucose via carotid body inhibition. *Circ Res*. 2022;130(5):694–707. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319874>
- [32] Instituto Biomédico IBQUAES. Aspectos genéticos de la diabetes y la hipercolesterolemia. Valencia: IBQUAES; 2018. <https://ibquaes.com/blog/genetica-diabetes-e-hipercolesterolemia/>
- [33] Hauber A, Gale EAM. The market in diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(2):247–452. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0108-0>
- [34] Anari R, Amani R, Veissi M. Obesity and poor glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Int J Res Med Sci*. 2016;4(2):584–588. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160320>



## ¡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.

**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.

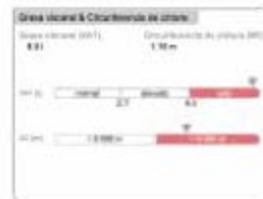
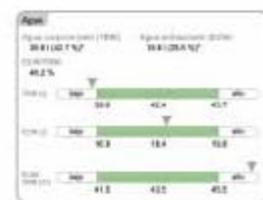
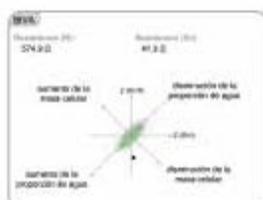
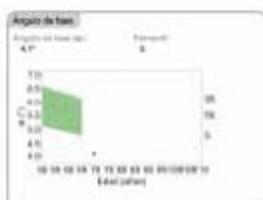
**97%**

Seca mBCA se alza con un 97 % de precisión frente a la resonancia magnética, allanando el camino hacia diagnósticos más rápidos y accesibles.

**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

## Adherencia al manejo farmacológico y factores biopsicosociales en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2

Javier Mauricio Mora Méndez  <sup>1, 2, 3</sup>, Ángela María Páez Sánchez <sup>4</sup>, Jessica Sánchez García <sup>4</sup>,  
Ariadna Giset Niño Manchego <sup>4</sup>, Carlos Augusto Yepes <sup>1, 5, 6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

<sup>4</sup>Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>5</sup>Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>6</sup>Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Mora Méndez JM, Páez Sánchez AM, Sánchez García J, Niño Manchego AG, Yepes CA. Adherencia al manejo farmacológico y factores biopsicosociales en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e795. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.795>

Recibido: 02/Febrero/2023

Aceptado: 08/Junio/2023

Publicado: 07/Noviembre/2023

### Resumen

**Contexto:** los factores biopsicosociales influyen en la adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus 2.

**Objetivo:** determinar la adherencia al manejo farmacológico y su asociación con factores biopsicosociales.

**Metodología:** estudio observacional de corte transversal con componente analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diabetes tipo 2, hospitalizados por cualquier causa que firmaron el consentimiento informado. Se usaron las escalas MOS, PHQ4, DDS-17, de Bonilla y Reales.

**Resultados:** se incluyeron 87 pacientes, con una edad promedio de 61 años, 56.3 % eran hombres, 59.7 % tenían IMC > 25 y 72 % polifarmacia. El 16.1 % tenía escasa red de apoyo, 31 % y 27.9 % probable trastorno depresivo y de ansiedad respectivamente, 51.7 % estrés alto por carga emocional y 49.4 % estrés relacionado con el régimen terapéutico. El 58.6 % tenían riesgo de no adherencia y el 14.9 % comportamiento de no adherencia. La mediana de adherencia terapéutica fue 0.95 y de persistencia 0.9. Se encontró una asociación significativa entre comportamiento de no adherencia con estrés, casos potenciales de depresión, mala red de apoyo, antecedente de neuropatía y enfermedad arterial periférica. Finalmente, se observó una relación significativa entre la tasa de adherencia alta y la edad > 60 años, IMC > 25, polifarmacia, comorbilidad alta, falla cardíaca, enfermedad renal y retinopatía.

### Destacados

- Los factores biopsicosociales influyen en la adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus 2.
- Existe mejor adherencia en pacientes mayores de 60 años con IMC > 25, polifarmacia y alta comorbilidad, con buena red de apoyo y ausencia de estrés o depresión.
- Los factores biopsicosociales se deben evaluar en todos los pacientes con diabetes tipo 2, incluso en aquellos que se encuentran hospitalizados por cualquier causa.

 **Correspondencia:** Javier Mauricio Mora Méndez, Carrera 8 # 17-45 sur, Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia. Correo-e: javier-mora@juanncorpas.edu.co

**Conclusiones:** existe mejor adherencia en pacientes mayores de 60 años, con IMC > 25, polifarmacia y alta comorbilidad, con buena red de apoyo y ausencia de estrés o depresión. Los factores biopsicosociales se deben evaluar en todos los pacientes con diabetes tipo 2.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, cumplimiento y adherencia al tratamiento, apoyo social, ansiedad, estrés psicológico, depresión e impacto psicosocial.

## Adherence to pharmacological management and biopsychosocial factors in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus

### Abstract

**Context:** Biopsychosocial factors influence therapeutic adherence in patients with diabetes mellitus 2.

**Objective:** was to determine adherence to pharmacological management and its association with biopsychosocial factors.

**Methodology:** Observational, cross-sectional study with an analytical component. Patients older than 18 years with type 2 diabetes hospitalized for any cause who signed the informed consent were included. The MOS, PHQ4, DDS-17, and Bonilla y de Reales scales were used.

**Results:** A total of 87 patients were included, with a mean age of 61 years, 56.3% were men, 59.7% had BMI > 25 and 72% had polypharmacy, 16.1% had a poor support network, 31% and 27.9% had probable depressive and anxiety disorder respectively, 51.7% had high stress due to emotional burden and 49.4% stress related to the therapeutic regimen. 58.6% had a risk of non-adherence and 14.9% non-adherence behavior. The median of therapeutic adherence was 0.95 and of persistence 0.9. A significant association was found between non-adherence behavior with stress, potential cases of depression, poor support network, history of neuropathy, and peripheral arterial disease. Finally, a significant relation was observed between high adherence rate and age > 60 years, BMI > 25, polypharmacy, high comorbidity, heart failure, kidney disease, and retinopathy.

**Conclusion:** There is better adherence in patients older than 60 years, with BMI > 25, polypharmacy, and high comorbidity, with a good support network and absence of stress or depression. Biopsychosocial factors should be evaluated in all patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, Compliance and adherence of treatment, social support, anxiety, psychological stress, depression and psychosocial impact

### Highlights

- The biopsychosocial factors influence therapeutic adherence in patients with diabetes mellitus 2.
- There is better adherence in patients older than 60 years, with BMI > 25, polypharmacy and high comorbidity, with a good support network and absence of stress or depression.
- The biopsychosocial factors should be evaluated in all patients with diabetes type 2, even in hospitalized patients for any reason.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que a nivel global está presente en 537 millones de personas y es causante de 6.7 millones de muertes anualmente (1). A pesar de los avances en el manejo, entre el 42.9 % al 81 % de pacientes no alcanza las metas (2, 3). Teniendo

en cuenta que la diabetes es una enfermedad crónica que precisa un tratamiento continuo, el tener falencias en la adherencia o de no llevarse a cabo apropiadamente, puede precipitar un mal control metabólico y desencadenar progresión de la enfermedad con el riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares, así como infecciones, lo cual aumenta los costos en

la atención médica, la morbilidad y mortalidad; además de reducir la calidad de vida de los pacientes (4, 5). La adherencia farmacológica ha fluctuado entre el 50 y 79 % (6) y se ha visto influenciada por factores biopsicosociales, como estrés, ansiedad, depresión y mala red de apoyo; además de encontrarse relación de los mismos con el control glucémico de los pacientes (7-9). Los estudios se restringen en su mayoría a escenarios ambulatorios. El objetivo del estudio es establecer la adherencia al manejo farmacológico en los últimos 3 meses previos al ingreso y su asociación con los factores biopsicosociales.

## Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal con intención analítica. Se incluyeron pacientes hospitalizados por cualquier causa en el Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR) entre febrero y agosto de 2022 con diagnóstico previo de DM2, que fueran mayores de 18 años y que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes remitidos a otra institución, con discapacidad cognitiva, auditiva o con enfermedades neurodegenerativas que impedían una comunicación asertiva y el aporte de información.

Se calculó un tamaño de la muestra de una proporción en el programa EPIINFO® versión 7.2.4.0 con base en la población total estimada

de 113 pacientes (promedio de pacientes con DM2 atendidos en HUCSR durante el 2020 en un trimestre), con una confianza del 95 % y una precisión del 5 %; se calculó una muestra total de 87 pacientes. Se usaron las escalas MOS, PHQ4, DDS-17, Bonilla y Reales. Se obtuvo autorización para el uso de las escalas que no tenían autorización de uso público. Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se usaron porcentajes y las cuantitativas medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos, según su distribución en la curva de normalidad. Posteriormente, se realizó un análisis bivariado en el que se definió la variable dependiente como adherencia terapéutica y se usó la prueba de chi cuadrado considerando significancia estadística una  $p < 0.05$ . Se usó el programa estadístico SPSS versión 24. Este protocolo fue autorizado por el comité de ética del HUCSR.

## Resultados

Se incluyeron 87 pacientes, de los cuales 56.3 % eran hombres con una edad promedio de 61 años (DE 11.8 años). La mediana desde el diagnóstico de la DM2 fue de 9 años (RIQ 5-16) y la estancia hospitalaria tuvo una mediana de 8 días (RIQ 4-12.5). En la tabla 1 se presentan las características sociodemográficas y clínicas de la población.

**Tabla 1.** Características clínicas y sociodemográficas

| Variable                               | n  | %      |
|--|----|--------|
| Género                                 |    |        |
| Hombre                                 | 49 | (56.3) |
| Mujer                                  | 38 | (43.7) |
| <b>Estratificación socioeconómica*</b> |    |        |
| 2                                      | 35 | (40.2) |
| 3                                      | 33 | (37.9) |
| 1                                      | 13 | (14.9) |
| Otro                                   | 6  | (7)    |

| <b>Ocupación</b>                          |    |        |
|---|----|--------|
| Hogar                                     | 25 | (28.7) |
| Empleado                                  | 23 | (26.4) |
| Pensionado                                | 21 | (24.1) |
| Independiente                             | 12 | (13.8) |
| Desempleado                               | 6  | (6.9)  |
| <b>Nivel de escolaridad</b>               |    |        |
| Básica primaria                           | 33 | (37.9) |
| Media                                     | 31 | (33)   |
| Básica secundaria                         | 12 | (13.8) |
| Técnico                                   | 9  | (10.3) |
| Universitario                             | 6  | (6.9)  |
| <b>Vinculación SGSSS</b>                  |    |        |
| Contributivo                              | 55 | (63.2) |
| Subsidiado                                | 17 | (19.5) |
| Otros                                     | 15 | (17.3) |
| <b>Nacionalidad</b>                       |    |        |
| Colombiano(a)                             | 83 | (95.4) |
| <b>Ingreso (SMMLV)</b>                    |    |        |
| 1   | 29 | (33.3) |
| <1  | 18 | (20.7) |
| No recibe                                 | 16 | (18.4) |
| 1 a 2                                     | 15 | (17.2) |
| >2  | 9  | (10.4) |
| <b>Índice de masa corporal categoría</b>  |    |        |
| Sobrepeso                                 | 35 | (40.2) |
| Normal                                    | 31 | (35.6) |
| Obesidad                                  | 17 | (19.5) |
| Desnutrición                              | 4  | (4.6)  |
| <b>Medicamento</b>                        |    |        |
| Insulina + Antidiabético oral             | 31 | (35.6) |
| Antidiabético oral                        | 27 | (31.0) |
| Insulina                                  | 22 | (25.3) |
| Ninguno                                   | 4  | (4.6)  |
| Otro                                      | 3  | (3.5)  |
| <b>Polifarmacia (&gt; 3 medicamentos)</b> | 63 | (72.4) |

|  |    |        |
|--|----|--------|
| <b>Comorbilidades (&gt; 2 enfermedades)</b>          | 67 | (77.0) |
| <b>Fumador activo</b>                                | 10 | (11.5) |
| <b>Exfumador</b>                                     | 34 | (39.1) |
| <b>Consumo de alcohol</b>                            | 13 | (14.9) |
| <b>Índice de Charlson</b>                            |    |        |
| Comorbilidad alta                                    | 47 | (64.4) |
| Comorbilidad baja                                    | 18 | (24.7) |
| Ausencia de comorbilidad                             | 8  | (11)   |
| <b>Hemoglobina glicosilada categoría</b>             |    |        |
| ≥ 8  | 46 | (52.9) |
| 6.5-8  | 17 | (19.5) |
| 5.7-6.4  | 14 | (16.1) |
| ≤ 5.7  | 10 | (11.5) |
| <b>Metas de diabetes</b>                             | 34 | (36.9) |
| <b>Antecedente de descompensación aguda</b>          | 20 | (23)   |
| <b>Tipo de descompensación aguda de diabetes</b>     |    |        |
| Estado hiperosmolar                                  | 8  | (9.2)  |
| Cetoacidosis   | 4  | (4.6)  |
| Hipoglucemia   | 4  | (4.6)  |
| Mixto  | 4  | (4.6)  |
| <b>Antecedente de insuficiencia cardiaca</b>         | 17 | (19.5) |
| <b>Antecedente de infarto agudo de miocardio</b>     | 13 | (14.9) |
| <b>Antecedente de enfermedad renal crónica</b>       | 18 | (20.7) |
| <b>Antecedente de enfermedad arterial periférica</b> | 19 | (21.8) |
| <b>Antecedente de retinopatía diabética</b>          | 22 | (25.3) |
| <b>Antecedente de neuropatía diabética</b>           | 15 | (17.2) |
| <b>Antecedente de COVID</b>                          | 13 | (14.9) |
| <b>Motivo de hospitalización</b>                     |    |        |
| Mal control de diabetes <i>mellitus</i> 2            | 21 | (24.1) |
| Infección  | 15 | (17.2) |
| Complicación aguda                                   | 11 | (12.6) |
| Otra   | 47 | (46.1) |
| <b>Técnica administración de insulina inadecuada</b> | 19 | (21.8) |
| <b>Lipodistrofia</b>                                 | 8  | (9.2)  |

**Nota:** \*Estratificación socioeconómica de servicios públicos emitida por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).

**Fuente:** elaboración propia.

Los resultados de las variables psicosociales fueron medidas con las escalas MOS para apoyo social, PHQ4 para evaluar un probable trastorno

de ansiedad y depresión y DDS-17 para estrés (tabla 2).

**Tabla 2.** Descripción de variables psicosociales

| Variable  | n  | %      |
|---|----|--------|
| <b>DDS17: categorías</b>                              |    |        |
| <b>Carga emocional</b>                                |    |        |
| Estrés alto (> 3)                                     | 45 | (51.7) |
| Poco o ningún estrés (< 2)                            | 28 | (32.2) |
| Estrés moderado (2-2.9)                               | 14 | (16.1) |
| <b>Estrés relacionado con el profesional de salud</b> |    |        |
| Estrés alto (> 3)                                     | 28 | (32.2) |
| Poco o ningún estrés (< 2)                            | 41 | (47.1) |
| Estrés moderado (2-2.9)                               | 18 | (20.7) |
| <b>Estrés relacionado con el régimen terapéutico</b>  |    |        |
| Estrés alto (> 3)                                     | 43 | (49.4) |
| Poco o ningún estrés (< 2)                            | 29 | (33.3) |
| Estrés moderado (2-2.9)                               | 15 | (17.2) |
| <b>Estrés interpersonal</b>                           |    |        |
| Estrés alto (> 3)                                     | 22 | (25.3) |
| Poco o ningún estrés (< 2)                            | 47 | (54)   |
| Estrés moderado (2-2.9)                               | 18 | (20.7) |
| <b>PH4 categorías</b>                                 |    |        |
| Probable trastorno de depresión                       | 27 | (31)   |
| Probable trastorno de ansiedad                        | 24 | (27.9) |
| <b>Bajo apoyo social (MOS &lt; 56)</b>                | 14 | (16.1) |

**Nota:** DDS17: diabetes distress screening scale, PHQ-4 = Patient health questionnaire, MOS = Medical outcome study scale.

**Fuente:** elaboración propia.

Para la medición de la adherencia se utilizó la escala de Bonilla y Reales. Luego, se identificó la tasa de adherencia terapéutica (TAT) definida como el número de días que el paciente fue adherente dividido entre el número de días del periodo de seguimiento (90 días). Se consideró como baja TAT a un resultado inferior a 0.8 basado en los resultados del cuestionario de cumplimiento autocomunicado (Test de Haynes-

Sackett), el cual establece una buena adherencia cuando la toma del medicamento es mayor al 80 % de los prescritos (10). Adicionalmente, se midió la tasa de persistencia terapéutica (TPT), definido como el número de días que el paciente ha sido persistente, dividido entre el número de días del periodo de seguimiento (90 días), considerando una baja TPT un resultado inferior a 0.8. (tabla 3).

**Tabla 3.** Adherencia y persistencia terapéutica

| Variable  | Resultado |           |
|---|-----------|-----------|
| Tiempo de fórmula actual, ME, (RIQ)                     | 90        | (56.2-90) |
| <b>Escala de Bonilla y Reales, n, (%)</b>               |           |           |
| Riesgo de no adherencia (64-84)                         | 51        | (58.6)    |
| Ventaja de adherencia                                   | 23        | (26.4)    |
| < 63 comportamiento de no adherencia                    | 13        | (14.9)    |
| <b>Tasa de adherencia terapéutica (TAT), ME, (RIQ)</b>  | 0.95      | (0.6-1)   |
| <b>Baja adherencia (&lt; 0.8), n, (%)</b>               | 21        | (27.9)    |
| <b>Tasa de persistencia terapéutica, (TR) ME, (RIQ)</b> | 0.9       | (0.3-1)   |
| <b>Baja persistencia (&lt; 0.8), n, (%)</b>             | 40        | (46)      |

**Nota:** ME = mediana, RIQ = rango intercuartílico, TAT : tasa de adherencia terapéutica = # de días de adherencia / # días de seguimiento (90), TP: tasa de persistencia = # de días persistente / # de días de seguimiento (90).

**Fuente:** elaboración propia.

Luego, se realizó un análisis bivariado entre las variables baja TAT con las demás variables psicosociales y clínicas sin encontrar significancia

con ninguna variable psicosocial, pero sí con algunas variables clínicas (tabla 4).

**Tabla 4.** Asociaciones significativas entre TAT y variables clínicas

| Variable                   | Adherencia n, (%) |           | OR    | IC           | P valor |
|----------------------------|-------------------|-----------|-------|--------------|---------|
|                            | Baja              | Alta      |       |              |         |
| Edad > 60 años             | 7 (15.2)          | 39 (84.8) | 5.087 | 1.76 - 14.65 | 0.002   |
| IMC2 > 25                  | 10 (19.6)         | 41 (80.4) | 2.961 | 1.09 - 7.99  | 0.029   |
| Polifarmacia               | 10 (16.1)         | 52 (83.9) | 0.137 | 0.04 - 0.39  | 0.000   |
| Comorbilidades (+2)        | 13 (19.7)         | 53 (80.3) | 0.201 | 0.06 - 0.58  | 0.002   |
| Exfumador                  | 6 (17.6)          | 28 (82.4) | 0.21  | 0.06 - 0.76  | 0.045   |
| Índice Charlson            |                   |           |       |              |         |
| Ausencia de comorbilidad   | 5 (62.5)          | 3 (37.5)  | 4.608 | 0.99 - 21.38 | 0.017   |
| Comorbilidad baja          | 8 (44.4)          | 10 (55.6) |       |              |         |
| Comorbilidad alta          | 9 (19.6)          | 37 (80.4) |       |              |         |
| Meta de DM                 | 19 (35.8)         | 34 (64.2) | 0.199 | 0.05 - 0.74  | 0.010   |
| Antecedente de ICC*        | 1 (5.9)           | 16 (94.1) | 0.125 | 0.01 - 1.00  | 0.024   |
| Antecedente de ERC**       | 1 (5.6)           | 17 (94.4) | 0.115 | 0.01 - 0.92  | 0.017   |
| Antecedente de retinopatía | 1 (4.8)           | 20 (95.2) | 0.091 | 0.01 - 0.72  | 0.007   |

**Nota:** \*ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

\*\*ERC: enfermedad renal crónica.

**Fuente:** elaboración propia.

Finalmente, se realizó un análisis bivariado entre las variables de la escala de Bonilla y Reales con las demás variables psicosociales y clínicas.

Las asociaciones con significancia estadística se presentan en la tabla 5.

**Tabla 5.** Asociaciones significativas de la escala de Bonilla y Reales, y demás variables biopsicosociales.

| Variables  | Ventaja de adherencia | Riesgo de no adherencia | Comportamiento de no adherencia | P valor |
|--|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|---------|
|  | n (%)                 |                         |                                 |         |
| <b>DDS 17 categorías</b>   |                       |                         |                                 |         |
| <b>Estrés relacionado con el régimen terapéutico</b>                   |                       |                         |                                 |         |
| < 2 poco o ningún estrés   | 13 (44.8)             | 15 (51.7)               | 1 (3.4)                         | 0.010   |
| 2-2.9: estrés moderado   | 4 (26.7)              | 10 (66.7)               | 1 (6.7)                         |         |
| > 3: estrés alto   | 6 (14.0)              | 26 (60.5)               | 11 (25.6)                       |         |
| <b>Estrés interpersonal</b>  |                       |                         |                                 |         |
| < 2 poco o ningún estrés   | 18 (38.3)             | 26 (55.3)               | 3 (6.4)                         | 0.013   |
| 2-2.9: estrés moderado   | 2 (11.1)              | 13 (72.2)               | 3 (16.7)                        |         |
| > 3: estrés alto   | 3 (13.6)              | 12 (54.5)               | 7 (31.8)                        |         |
| <b>Estrés relacionado con profesional de la salud</b>                  |                       |                         |                                 |         |
| < 2 poco o ningún estrés   | 15 (36.6)             | 22 (53.7)               | 4 (9.8)                         | 0.042   |
| 2-2.9: estrés moderado   | 5 (27.8)              | 12 (66.7)               | 1 (5.6)                         |         |
| > 3: estrés alto   | 3 (10.7)              | 17 (60.7)               | 8 (28.6)                        |         |
| <b>PH4 Categorías</b>  |                       |                         |                                 |         |
| <b>Caso potencial de depresión mayor u otros trastornos depresivos</b> | 2 (7.4)               | 18 (66.7)               | 7 (25.9)                        | 0.011   |
| <b>MOS Categorías</b>  |                       |                         |                                 |         |
| <b>Apoyo social escaso</b>   | 2 (14.3)              | 6 (42.9)                | 6 (42.9)                        | 0.006   |
| <b>Falta de apoyo emocional</b>  | 1 (6.3)               | 10 (62.5)               | 5 (31.3)                        | 0.038   |
| <b>Falta de apoyo instrumental</b>                                     | 0 (0)                 | 6 (42.9)                | 8 (57.1)                        | 0.000   |
| <b>Falta de interacción social positiva</b>                            | 1 (10.0)              | 5 (50.0)                | 4 (40.0)                        | 0.049   |
| <b>Antecedentes</b>  |                       |                         |                                 |         |
| <b>Antecedente neuropatía</b>  | 7 (46.7)              | 4 (26.7)                | 4 (26.7)                        | 0.02    |
| <b>Antecedente enfermedad arterial periférica</b>                      | 7 (36.8)              | 6 (31.6)                | 6 (31.6)                        | 0.014   |

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

Este estudio explora la adherencia terapéutica de los pacientes con DM2 mediante un estudio transversal de pacientes hospitalizados. El 36.9 % se encontraba en adecuado control metabólico, que, si bien es un valor bajo, es superior a los reportados por Osuna *et al.* (3). Este hallazgo probablemente se ve afectado porque los pacientes incluidos estaban hospitalizados por cualquier causa y no necesariamente tenían mal control metabólico agudo como causa de la hospitalización.

Algunos factores se han encontrado asociados a menor adherencia, en especial en aquellos pacientes mayores de 50 años, con sobrepeso u obesidad y polifarmacia (11, 12). En nuestro estudio se encontró que los pacientes mayores de 60 años, con IMC > 25 y con polifarmacia, tenían mejor adherencia, lo cual difiere de lo reportado por Murwanashyaka *et al.* (12); posiblemente, esto esté asociado a que este subgrupo de pacientes podría tener mayor entendimiento y conocimiento de la enfermedad en comparación con pacientes más jóvenes, con periodos de enfermedad muy cortos, que no han tenido complicaciones y que, por lo tanto, podrían subestimar las importantes consecuencias que derivan del mal control de esta enfermedad.

Conforme a lo anterior, el grupo de pacientes con comorbilidad alta (80.4 %) presentó alta adherencia terapéutica, contrario a lo evidenciado por Raraz *et al.* (13), quien establece que al presentar más comorbilidades, menor será la adherencia terapéutica. Esto lo podemos observar en el subgrupo de pacientes con enfermedad renal crónica, de los cuales el 94.6 % presentó una alta adherencia terapéutica, muy superior al establecido por Barreras *et al.* (14), quien concluyó que el 72 % de pacientes con enfermedad renal crónica no tenían adherencia terapéutica y el subgrupo de pacientes con neuropatía el 53.4 % presentó comportamientos de no adherencia terapéutica o riesgo de no adherencia. Lo anterior fue menor que los hallazgos encontrados por Vilcamango *et al.* (15), en los que se describió que el 75 % de pacientes con neuropatía no presentaba adherencia terapéutica. De manera especulativa, esta diferencia entre nuestro estudio y lo publicado previamente podría ser debida a que la población que tiene múltiples comorbilidades cuenta con

mayor soporte educativo y asistencial, lo cual podría mejorar la adherencia en comparación con aquellos pacientes que tienen baja carga de comorbilidad o diagnósticos más recientes; por lo tanto, pueden tener menos introspección y control de la enfermedad. Esto nos hace reflexionar con respecto a las barreras que pueden encontrar los pacientes que recientemente han sido diagnosticados para acceder a todos los componentes de la educación para la salud, desde la atención primaria en la promoción y prevención de la enfermedad y sus complicaciones, las dificultades en el acceso de manera oportuna a consulta médica especializada, la entrega oportuna de medicamentos, entre otros problemas que pueden variar de acuerdo a las condiciones sociodemográficas y económicas de cada paciente y que deberían explorarse en otros estudios.

En nuestro estudio se usaron las escalas para evaluar los componentes psicosociales, las cuales cuentan con versión y validación al español: MOS (16), DDS-17 (17) y PHQ-4 (18). Al momento de evaluar el estrés mediante la escala DDS-17, se identificó que los niveles de estrés moderado y alto estaban presentes en un 67.8 % y 66.6 %, los cuales están relacionados a la carga emocional y el régimen terapéutico respectivamente. Estos hallazgos son superiores a lo evidenciado por AlOtaibi *et al.* (19), en los que se demuestra que el estrés moderado a alto estaba entre el 10 % al 25.6%, siendo este un factor a tener en cuenta para la atención integral del paciente diabético, dado que el estrés alto se ha relacionado con un pobre control glicémico. Este aspecto es poco explorado en el ámbito hospitalario, pero al considerar los datos descritos, la valoración de este componente independientemente al ámbito de atención debe ser incluido de manera rutinaria.

Adicionalmente, se empleó la escala de PHQ-4 con la que se encontraron casos potenciales de depresión mayor u otros trastornos depresivos en el 31 % y de probables trastornos de ansiedad en un 27.9 %. Estos datos son superiores a los hallazgos descritos por Lemos *et al.* (20), en los cuales se documentó que el 18.7 % de pacientes presentaban síntomas depresivos y el 17.6 % síntomas de ansiedad en pacientes con enfermedades crónicas; sin embargo, son inferiores a lo reportado por Rivas *et al.* (21), pues en ese trabajo se describió

un nivel de ansiedad del 52 % y de depresión del 44 %. De hecho, se ha establecido una clara evidencia que sugiere que las personas con DM2 tienen un importante compromiso en su esfera psicológica gracias a la presencia de ansiedad y depresión, lo cual puede contribuir a un peor pronóstico, incumplimiento de la adherencia y aumento de mortalidad, además de influir en su calidad de vida (22). Estos datos sustentan la importancia de su evaluación e intervención en la atención integral del paciente diabético.

Al momento de evaluar el apoyo social, se identificó, de acuerdo a la escala MOS, una escasa red de apoyo en el 16.1 % de los pacientes, lo cual es superior a los hallazgos descritos por Arteaga *et al.* (23), en los cuales se estableció un apoyo social bajo, del 13.5 %. Existen estudios que documentan la relación del apoyo social con la adherencia terapéutica (24), por lo que es un aspecto imprescindible en la valoración médica.

Para medir la adherencia terapéutica se usó la escala de Bonilla y Reales debido a que fue previamente validada en Colombia en personas con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (25). Se encontró un riesgo de no adherencia en 58.6 %, mayor al 45.6 % reportado por Guaman *et al.* (26), así como un comportamiento de no adherencia del 14.9 % frente al reportado por Gauman, que fue del 29 %. Al conocer los múltiples desenlaces adversos asociados con la no adherencia terapéutica, evidenciar datos tan altos en población hospitalizada nos debe hacer incluir la evaluación de la adherencia terapéutica y su intervención de manera rutinaria, incluso en el contexto intrahospitalario.

Debido al diseño transversal de este estudio, tanto las exposiciones (depresión, ansiedad, comorbilidades, etcétera) como el desenlace (adherencia) fueron medidas simultáneamente, por lo que no es posible verificar la temporalidad como un criterio de causalidad. Además de este sesgo de temporalidad, también se pudo incurrir en un sesgo de selección o sobrevida al asumir que los pacientes con múltiples comorbilidades y baja adherencia pueden tener mayor mortalidad y estar subestimados en la población capturada. Para vencer estos sesgos se requieren estudios de cohortes en un futuro.

## Conclusiones

En este estudio encontramos una mejor adherencia en pacientes mayores de 60 años, con IMC > 25, polifarmacia y alta comorbilidad, con buena red de apoyo y ausencia de estrés o depresión. Los factores biopsicosociales y la adherencia terapéutica se deben evaluar en todos los pacientes con diabetes tipo 2, incluso en el ámbito intrahospitalario.

## Contribución de los autores

Javier Mauricio Mora Méndez: conceptualización, curaduría de datos, análisis formal, adquisición de recursos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión/corrección); Ángela María Páez Sánchez: conceptualización, curaduría de datos, análisis formal, adquisición de recursos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión/corrección); Ariadna Giset Niño Manchego: investigación, administración del proyecto, escritura (revisión y corrección); Jessica Sánchez García: investigación, administración del proyecto, escritura (revisión y corrección); Carlos Augusto Yepes: conceptualización, escritura (revisión y corrección).

## 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 ningún conflicto de interés en la escritura o publicación de este artículo.

## Agradecimientos

Gracias a la doctora Bonilla y De Reales por permitir emplear la escala en este proyecto.

## Referencias

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2021. <https://diabetesatlas.org/>
- [2] León-Sierra LP, Jiménez-Rodríguez C, Coronado-Tovar JJ, Rodríguez-Malagón N, Pinilla-Roa AE. Evaluación y seguimiento de pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 mediante control metabólico individualizado y variables antropométricas. *Rev Colomb Cardiol.* 2019;26(4):236-243. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.12.004>
- [3] Osuna Pérez M, Rivera MC, Bocanegra C de J, Lancheros A, *et al.* Caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 y el control metabólico en el paciente hospitalizado. *Acta Med Colomb.* 2014;39(4): 344-351. <https://doi.org/10.36104/amc.2014.161>
- [4] Brundisini F, Vanstone M, Hulan D, DeJean D, Giacomini M. Type 2 diabetes patients' and providers' differing perspectives on medication nonadherence: a qualitative meta-synthesis. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:516. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1174-8>
- [5] Guzmán Gómez GE, Iriarte Durán MB, Ortiz D, Plaza E, Ortega S, Pardo N, Tavares A, Martínez V. Hospitalización y mortalidad según adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2021;8(3):e666. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.666>
- [6] Trejo-Bastidas NX, Eraso-Paredes JJ, Contreras-Martínez HJ. Adherencia farmacológica de pacientes con diabetes mellitus en un programa de nefroprotección: una responsabilidad compartida. *CES Med.* 2020;34(1):3-13. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.1>
- [7] Ortiz M, Ortiz E, Gatica A, Gómez D. Factores psicosociales asociados a la adherencia al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Ter Psicol.* 2011;29(1):5-11. <https://doi.org/10.4067/S0718-48082011000100001>
- [8] López Tavera CT, Moreno López AC, Casallas DM. Revisión teórica: identificación de factores psicosociales asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [tesis de grado]. Bogotá: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; 2018. <https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/678>
- [9] Galvis Sanguino IM. Factores psicosociales asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes insulino dependientes que asisten a un centro de referencia en Bucaramanga [tesis de grado]. Bucaramanga: Universidad Pontificia Bolivariana; 2018. <https://repository.upb.edu.co/handle/20.500.11912/6296?locale-attribute=en>
- [10] Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. *Librurukia.* 2011;19(1):1-6. [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2011/es\\_def/adjuntos/infac\\_v19\\_n1.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2011/es_def/adjuntos/infac_v19_n1.pdf)
- [11] Alqarni AM, Alrahbeni T, Qarni AA, Al Qarni HMA. Adherence to diabetes medication among diabetic patients in the Bisha governorate of Saudi Arabia; a cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence.* 2018;13:63-71. <https://doi.org/10.2147/PPA.S176355>
- [12] Murwanashyaka J de D, Ndagijimana A, Biracyaza E, Sunday FX, Umugwaneza M. Non-adherence to medication and associated factors among type 2 diabetes patients at Clinique Medicale Fraternelle, Rwanda: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):219. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01133-0>
- [13] Raraz-Vidal J, Raraz-Vidal O. Adherencia terapéutica y variables relacionadas en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital público. *Gac Med Caracas.* 2022;130(2):215-226. <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.2.2>

- [14] Barreras Gil C, Quintero Bojórquez EU, Martínez Villa FA, Guerrero Carrillo A, Ramírez Gárate MB. Factores asociados a la disminución del filtrado glomerular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Atención Familiar*. 2017;24(1). <https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2017.1.58241>
- [15] Vilcamango Ugaldez EJ, Gil Merino SM, Valladares-Garrido MJ. Factores asociados a la adherencia terapéutica en diabéticos atendidos en dos hospitales peruanos. *Rev Cuba Medicina Mil* 2021;50(2): e1201. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0138-65572021000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-65572021000200005)
- [16] Londoño Arredondo NH, Rogers HL, Castilla Tang JF, Posada Gómez SL, *et al.* Validación en Colombia del cuestionario MOS de apoyo social. *Int J Psychol*. 2012;5(1):142-150. <https://www.redalyc.org/pdf/2990/299023539016.pdf>
- [17] Ortiz MS, Baeza-Rivera MJ, Myers HF. Propiedades psicométricas de la escala de estrés para diabéticos en una muestra de pacientes diabéticos tipo II chilenos. *Ter Psicol*. 2013;31(3):281-286. <https://doi.org/10.4067/S0718-48082013000300002>
- [18] Kocalevent RD, Finck C, Jimenez-Leal W, Sautier L, Hinz A. Standardization of the Colombian version of the PHQ-4 in the general population. *BMC Psychiatry*. 2014;14:205. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-205>
- [19] AlOtaibi AA, Almesned M, Alahaideb TM, Almasari SM, Alsuwayt SS. Assessment of diabetes-related distress among type 2 diabetic patients, Riyadh, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(9):3481-3489. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_488\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_488_21)
- [20] Lemos M, Torres S, Jaramillo I, Gómez PE, Barbosa A. Percepciones de la enfermedad y hábitos de vida saludable en personas con enfermedades crónicas. *Psicogente*. 2019;22(42):1-20. <https://doi.org/10.17081/psico.22.42.3498>
- [21] Rivas-Acuña V, García-Barjau H, Cruz-León A, Morales-Ramón F, *et al.* Prevalencia de ansiedad y depresión en las personas con diabetes mellitus tipo 2. *Salud en Tabasco*. 2011;17(1-2):30-35. <https://www.redalyc.org/pdf/487/48721182005.pdf>
- [22] Bădescu S, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu E, *et al.* The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life*. 2016;9(2):120-125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863499/pdf/JMedLife-09-120.pdf>
- [23] Arteaga Noriega A, Cogollo Jiménez R, Muñoz Monterroza D. Apoyo social y control metabólico en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cuidarte*. 2017;8(2):1668-1676. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v8i2.405>
- [24] Zegarra Miranda, JS. Percepción de apoyo social y adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Consultorio externo de endocrinología. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa-2017 [tesis de grado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2018. <https://repositorio.ucsm.edu.pe/handle/20.500.12920/7648>
- [25] Bonilla Ibáñez CP, Gutiérrez de Reales E. Desarrollo y características psicométricas del instrumento para evaluar los factores que influyen en la adherencia a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en personas con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Av Enferm*. 2014;32(1):53-62. <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v32n1.46035>
- [26] Guamán-Montero NA, Mesa-Cano IC, Peña-Cordero SJ, Ramírez-Coronel AA. Factores que influyen en la adherencia al tratamiento de la diabetes mellitus II. *Arch Venez de Farmacol y Ter*. 2021;40(3):289-300. <https://www.redalyc.org/journal/559/55969712011/55969712011.pdf>

# ENTREGAMOS CONFIABILIDAD Y PRECISIÓN EN NUESTROS RESULTADOS



www.laboratorioli.com | LABORATORIOLIH



Conoce nuestras

## PRUEBAS DINÁMICAS

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

## SEDES

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



Te invitamos a conocer nuestros

## SERVICIOS

MEDICINA DEL TRABAJO



TAMIZAJE DE LEY



MARCADOR TUMORAL



COVID-19



GENPLUX



PRUEBAS DINÁMICAS



HOLTER DE GLUCOSA



**TOBERIN**  
Carrera 21 No. 166 - 81/77  
ATENCIÓN DOMINGOS Y FESTIVOS

**BOSQUE**  
Calle 134 No. 78 - 83 | Consultorio 420

**UNICENTRO**  
Calle 127 No. 14 - 12

**SANTA BÁRBARA**  
Carrera 7 No. 121 - 95

**PASADENA**  
Calle 106 No. 56 - 41 | PISO 2

**ALMIRANTE COLÓN**  
Carrera 16 # 84A - 09 | Consultorio 613

**COUNTRY CIMA**  
Calle 83 # 16A - 44 | Consultorio 208

**CMC - Country Medical Center**  
Carrera 19A # 82 - 85 | Consultorio 223

Bogotá

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

Chía

**CALLI, VALLE DEL CAUCA**  
AVENIDA ESTACIÓN # 5N - 45

Cali

**MARLY**  
Calle 50 # 8 - 24 | Consultorio 101  
**CENTRO INTERNACIONAL**  
Carrera 13A # 34 - 55 | Consultorio 101 - 102  
**SALITRE**  
Av. Calle 24 # 69C - 17  
**AMÉRICAS**  
Calle 6A # 70 - 26  
**TORRE CENTRAL**  
Calle 26 # 48C - 61 Consultorio 733



Escanea el código para  
MÁS INFORMACIÓN

## Revisión

# Biomarcadores de riesgo cardio-metabólico-renal: una revisión

Olga Alicia Nieto-Cárdenas  <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Medicina, Grupo de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

**Cómo citar:** Nieto-Cárdenas OA. Biomarcadores de riesgo cardio-metabólico-renal: una revisión. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e804. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.804>

Recibido: 16/Marzo/2023

Aceptado: 10/Julio/2023

Publicado: 30/Noviembre/2023

## Resumen

**Contexto:** el riesgo cardiovascular confluye con el metabólico y el renal.

**Objetivo:** revisar los biomarcadores moleculares del riesgo cardio-metabólico-renal en Armenia, Quindío.

**Metodología:** una revisión narrativa de los estudios sobre biomarcadores moleculares de riesgo cardio-metabólico-renal relacionados con dislipidemia, hipertensión, eventos coronarios, enfermedad renal, accidente cerebrovascular, retinopatía, obesidad e inflamación.

**Resultados:** se presentan 24 estudios relacionados con los biomarcadores de riesgo y la situación encontrada. Los biomarcadores del riesgo cardio-metabólico-renal más usados en la práctica clínica están relacionados con perfil lipídico, colesterol, triglicéridos, LDL y HDL, los cuales hacen parte de la ecuación de Framingham y de los criterios del síndrome metabólico. También se usan frecuentemente la troponina, la creatinina, la glicemia, la hemoglobina glicosilada y la vitamina D. Estudios sobre otros biomarcadores tales como las subfracciones de HDL2 y HDL3, la Apo-A1, la LCAT, la CETP y la PON1, la homocisteína, la ECA, la insulina y la leptina, las MMP o algunas citocinas son limitados y describen el resultado del estudio en toda la población y no específicamente en la población en riesgo.

**Conclusiones:** la presente revisión aporta que los biomarcadores del riesgo cardiometabólico más usados en la práctica clínica cotidiana en una ciudad colombiana están relacionados con el perfil lipídico y su tendencia muestra altos niveles de colesterol y bajos de HDL. También son de uso frecuente la troponina, la creatinina, la glicemia, la hemoglobina glicosilada, la TSH y la vitamina D. Además, la evidencia en los estudios sobre el uso de otros biomarcadores moleculares es limitada.

**Palabras clave:** enfermedades cardiovasculares, biomarcadores, dislipidemias, hipertensión arterial, obesidad, inflamación.

## Destacados

- La evidencia muestra que se requiere confluencia en la perspectiva cardiometabólica y renal para la aproximación al riesgo, la atención y el cuidado médico.
- Los biomarcadores del riesgo cardiometabólico más usados en la práctica clínica en una ciudad colombiana son los relacionados con el perfil lipídico y también se usan frecuentemente la troponina, la creatinina, la glicemia, la hemoglobina glicosilada y la vitamina D.
- La evidencia en los estudios sobre el uso de otros biomarcadores moleculares de riesgo cardio-metabólico-renal es limitada.

 **Correspondencia:** Olga Alicia Nieto Cárdenas, carrera 15 con calle 12 norte, programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. Correo-e: [oanieto@uniquindio.edu.co](mailto:oanieto@uniquindio.edu.co)

## Biomarkers of cardiometabolic renal risk: A review

### Abstract

**Background:** Cardiovascular risk converges with metabolic and renal risk.

**Purpose:** To review molecular biomarkers of cardiometabolic renal risk in Armenia city and Quindío department, Colombia.

**Methodology:** A narrative review of studies on molecular biomarkers of cardiometabolic renal risk related to dyslipidemia, hypertension, coronary events, kidney disease, stroke, retinopathy, obesity, and inflammation.

**Results:** We present 24 studies related to risk biomarkers and the situation found. Biomarkers of cardio-metabolic risk most used in clinical practice are related to the lipid profile, cholesterol, triglycerides, LDL and HDL, which are part of the Framingham equation and the metabolic syndrome criteria. Troponin, creatinine, glycemia, glycosylated hemoglobin, and vitamin D are also frequently used.

Studies on the use of other biomarkers such as HDL2 and HDL3 subfractions, Apo-A1, LCAT, CETP and PON1, homocysteine, ACE, insulin and leptin, MMP or cytokines are limited. And some of them describe the results of the study in the entire population and not specifically in the population at risk.

**Conclusions:** The present review shows that biomarkers of cardio-metabolic risk most used in daily clinical practice in a Colombian city are related to the lipid profile. And its trend shows high cholesterol levels and low HDL. Troponin, creatinine, glycemia, glycosylated hemoglobin, TSH, and vitamin D are also frequently used. Evidence from studies on the use of other molecular biomarkers is limited.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, biomarkers, dyslipidemia, arterial hypertension, obesity, inflammation.

### Highlights

- The evidence shows that the confluence in the cardiometabolic and renal perspective is necessary for the approach to risk, attention and medical care.
- Biomarkers of cardiometabolic risk most used in clinical practice in a Colombian city are those related to the lipid profile. Also troponin, creatinine, glycemia, glycosylated hemoglobin, and vitamin D are frequently used too.
- Studies on other molecular biomarkers of renal cardiometabolic risk is limited.

## Introducción

Las enfermedades cardiometabólicas siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo y si bien se define el riesgo cardiovascular como la probabilidad que tiene una persona de sufrir una de estas enfermedades dentro de un determinado plazo, esto depende de la cantidad de factores de riesgo que estén presentes en ese individuo, además, cada vez es más evidente la confluencia del riesgo cardio-metabólico-renal.

Según el *Diccionario de la Lengua Española* de la Real Academia Española (RAE), una molécula es "la unidad mínima de una sustancia que conserva sus propiedades químicas y puede estar formada por átomos iguales o diferentes" (1). Algunas moléculas se utilizan como biomarcadores, es decir, se pueden medir y sirven para identificar características de un sistema biológico y pueden indicar funcionamiento

normal, estados patológicos y ser útiles para monitorear una respuesta terapéutica (2), además, se usan en la práctica clínica para identificar cambios moleculares y mejorar la posibilidad de prevenir el riesgo.

El conocimiento de los biomarcadores de riesgo en una ciudad o departamento de Colombia permite comparar con otras partes del país y del mundo, por lo que es útil para la toma de decisiones en la práctica clínica a nivel local; asimismo, traza una línea base de las investigaciones locales en una problemática de salud de gran impacto social y económico. Por lo anterior, el objetivo del presente artículo es revisar los biomarcadores moleculares del riesgo cardio-metabólico-renal relacionados con la dislipidemia, la hipertensión, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la obesidad y la inflamación que se han investigado en la ciudad de Armenia, Quindío.

### Materiales y métodos

Se hace una revisión narrativa de los biomarcadores moleculares de riesgo cardio-metabólico-renal con las palabras relacionadas en la base de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) (3) y en la Biblioteca Regional de Medicina (Bireme) en español e inglés, para lo cual se utilizó PubMed (Medline) y Google Scholar como herramientas de investigación bibliográfica. Además, se incluyeron estudios de población adulta y se excluyen los estudios con resultados de intervenciones y cuando se trató de una intervención se presentó la información de la línea base, por lo que se presenta el factor de riesgo, los biomarcadores moleculares utilizados y la situación encontrada.

### Resultados

Se identificaron 28 estudios realizados en la ciudad de Armenia y en el departamento

del Quindío con relación a los biomarcadores moleculares, de los cuales se excluyeron dos estudios en población infantil y los resultados de intervenciones, por lo que se presentan 24 estudios realizados entre los años del 2011 al 2023 en población general, población universitaria, población de riesgo cardiovascular en primer y tercer nivel de atención, relacionados con la dislipidemia, la hipertensión, la hiperglicemia y la inflamación.

Los biomarcadores moleculares identificados son el perfil lipídico (entre los cuales se evidencian las lipoproteínas tales como las HDL, LDL y sus subfracciones y también las apolipoproteínas como la ApoA; la troponina y la homocisteína); la albúmina y la creatinina; la glicemia, la hemoglobina glicosilada y la insulina; la leptina y las metaloproteinasas de la matriz extracelular; la vitamina D y algunas citocinas como la interleucina-6 el factor de necrosis tisular alfa (tabla 1).

**Tabla 1.** Estudios relacionados con biomarcadores de riesgo cardio-metabólico-renal en Armenia

| N.º                 | Título  | Autores y año                | Población  | Moléculas estudiadas   | Hallazgos   |
|---------------------|---|------------------------------|--|--|---|
| <b>Dislipidemia</b> |   |                              |  |  |   |
| 1                   | Cardiovascular risk factors in first-degree relatives of patients with hypertension | Landázuri <i>et al.</i> 2011 | Pacientes hipertensos                            | Colesterol, triglicéridos, HDL y LDL                                   | Hipercolesterolemia con bajas HDL: 41,5 ± 0,9 mg/dl en mujeres y 35,3 ± 1,6 mg/dl en hombres  |
| 2                   | Effect of exercise on high-density lipoprotein subpopulations and blood pressure    | Nieto <i>et al.</i> 2013     | Pacientes de un programa de RCV del primer nivel | Colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, subfracciones de las HDL y ApoA-1 | HDL de 31,9 ± 8,3 mg/dl, HDL2 de 12,4 ± 0,5 mg/dl, HDL 3 de 19,4 ± 0,4 mg/dl y ApoA-1 (g/l) de 1,4 ± 0,2, donde las HDL3 fueron mayores a las HDL2 con ApoA-1 en niveles normales |

| 3                               | Efecto del ejercicio sobre las subpoblaciones HDL, la enzima lecitina-colesterol acil-transferasa y la proteína transportadora de ésteres de colesterol | García-Cardona <i>et al.</i> 2015 | Estudiantes de Medicina                         | Se midió la enzima lecitina-colesterol acil-transferasa (LCAT) y la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) | Se encontró en promedio la LCAT en $64 \pm 52$ ng/ml y la CETP en $0,98 \pm 0,43$ ng/ml  |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|---|---|--|
| 4                               | Actividad arilesterasa de paraoxonasa 1 (PON1) en HDL3 y HDL2: relación con los polimorfismos Q192R, C-108T y L55M                                      | Valencia SY <i>et al.</i> 2021    | Estudiantes universitarios                      | Actividad de la paraoxonasa 1 (PON1)  | HDL en $42,85 \pm 9,20$ mg/dl y HDL-t PON1 en $96,9 \pm 30$ kU/l. La actividad de PON1 fue mayor en subfracciones HDL3 ( $62,83 \pm 20$ kU/l) que en HDL2 ( $35,8 \pm 20,8$ kU/l)  |
| 5                               | Dislipidemia y relación con enfermedad tiroidea en agricultores de la zona cafetera. Armenia (Colombia)   | Landázuri <i>et al.</i> 2019      | 819 agricultores de la zona cafetera            | TSH y perfil lipídico   | Se encontró relación entre la dislipidemia y la enfermedad tiroidea (OR 1,9 y $p = 0,01$ ), con colesterol total (CT) y LDL normales, HDL bajo ( $39,5$ mg/dl) y triglicéridos (TG) en $174,7$ mg/dl   |
| 6                               | Accidente cerebro vascular (ACV) y perfil lipídico en un programa de riesgo cardio-metabólico-renal de Armenia, Quindío                                 | Nieto-Cárdenas <i>et al.</i> 2022 | Programa de RCV de primer nivel                 | Colesterol, triglicéridos, HDL y LDL  | HDL en mujeres de $49,5 \pm 14,9$ mg/dl, en hombres de $39,6 \pm 17,5$ mg/dl; TG de $171,8 \pm 100,2$ mg/dl en mujeres y de $151,2 \pm 98,3$ mg/dl en hombres con una relación entre el diagnóstico de ACV con TG elevados ( $p = 0,041$ ) y de los antecedentes de ACV con bajos niveles de HDL ( $p = 0,024$ ) |
| <b>2. Hipertensión arterial</b> |   |                                   |   |   |  |
| No.                             | Título  | Año - Autores                     | Población                                       | Moléculas estudiadas  | Hallazgos  |
| 7                               | Ejercicio y redes fisiológicas y bioquímicas en la hipertensión   | Nieto-Cárdenas <i>et al.</i> 2015 | Pacientes de un programa de RCV de primer nivel | Metaloproteinasas de la matriz extracelular, MMP-2 y MMP-9  | La MMP-2 se encontró en promedio en $42,27$ ng/ml y la MMP-9 estaba en $4,81$ ng/ml antes del ejercicio físico   |

| 3. Eventos coronarios: infarto de miocardio       |  |                                     |  |   |   |
|---|--|-------------------------------------|--|---|---|
| 8   | Homocisteína, folato y vitamina B12 en pacientes colombianos con enfermedad coronaria  | García <i>et al.</i> 2007           | Pacientes con síndrome coronario agudo   | Homocisteína, folato y vitamina B12                 | Diferencias significativas en la homocisteína en los casos ( $12,4 \mu\text{mol/l} \pm 6,0$ ) y en controles de $9,7 \mu\text{mol/l} \pm 2,4$ , ( $p = 0,01$ ) y también los niveles de ácido fólico de los casos ( $10,5 \pm 3,5 \text{ ng/ml}$ ) fueron inferiores a los de los controles ( $12,6 \pm 3,6 \text{ ng/ml}$ ) con $p = 0,01$ |
| 9   | Comportamiento del infarto agudo de miocardio en una unidad de cuidado intensivo (UCI) de una ciudad intermedia durante un año         | Lobo-Hernández <i>et al.</i> 2020   | Pacientes con infarto agudo de miocardio en una UCI                                      | Troponina I ultrasensible                           | Prevalencia de infarto de miocardio de 11,8%, donde la troponina I ultrasensible fue de 28,2 ng/ml  |
| 10  | Prevalencia de infarto de miocardio en un programa de riesgo cardiovascular de una institución prestadora de salud en Armenia, Quindío | Bedoya-Ríos <i>et al.</i> 2016      | Población de un programa de riesgo cardio-metabólico-renal de primer nivel               | Perfil lipídico                                     | Prevalencia del infarto agudo de miocardio de 2,49%, donde el HDL en hombres fue de 39,61 mg/dl, en mujeres de 46,58 mg/dl y el colesterol LDL estaba en 110,04 mg/dl   |
| 4. Función renal y enfermedad renal crónica (ERC) |  |                                     |  |   |   |
| 11  | Filtración glomerular en una comunidad universitaria en Armenia, Colombia  | Nieto Cárdenas <i>et al.</i> 2017   | Comunidad universitaria: estudiantes y administrativos                                   | Creatinina y albuminuria                            | La TFG fue similar con las ecuaciones Cockcroft-Gault, CKD-EPI y MDRD.<br>La creatinina en límites normales es de 1,06 mg/dl, pero tuvo diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) por grupo: 1,03 mg/dl en estudiantes y 1,09 mg/dl en administrativos   |
| 12  | Tasa de filtración glomerular en una población de riesgo cardio-metabólico-renal   | Álvarez-Ceballos <i>et al.</i> 2018 | Pacientes de una población de riesgo cardio-metabólico-renal (RCV) de una IPS en Armenia | Creatinina y variables de la ecuación de Framingham | La media de la creatinina fue de $0,94 \pm 0,27 \text{ mg/dl}$ , la TFG fue de $71,42 \pm 24,66 \text{ ml/min}$ para Cockcroft-Gault, $73,53 \pm 18,39 \text{ ml/min}$ para CKD-EPI y de $75,39 \pm 21,12 \text{ ml/min}$ para MDRD, donde el RCV calculado con Framingham fue de $11,28 \pm 8,47\%$  |

|   |   |                                       |   |   |   |
|---|---|---------------------------------------|---|---|---|
| 13  | Prevalencia de enfermedad renal crónica en una población con diabetes tipo 2 de un programa de riesgo cardio-metabólico-renal | Castañeda Espinosa <i>et al.</i> 2020 | Población con diabetes tipo 2 de un programa de riesgo cardio-metabólico-renal del primer nivel | Creatinina y albuminuria  | La prevalencia de diabetes <i>mellitus</i> fue de 34,14% y la de ERC estuvo entre 22,41% y 38,79%, según la ecuación. Además, la albuminuria fue normal en el 69,83%, la microalbuminuria en el 25% y la macroalbuminuria en el 5,17% |
| 14  | Metabolismo hepático, renal y muscular a nivel basal en deportistas universitarios de fútbol y voleibol                       | García-Cardona <i>et al.</i> 2023     | Deportistas universitarios de fútbol y voleibol   | Parámetros bioquímicos a nivel hepático, renal y muscular: creatinina, TGO, TGP y albuminuria | La TFG fue normal ( $\geq 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) para todos los deportistas, aunque los futbolistas presentaron valores de creatinina menor y tasa de filtración glomerular mayor que los voleibolistas                     |
| <b>5. Retinopatía</b>                                 |   |                                       |   |   |   |
| 15  | Prevalencia y comorbilidades de retinopatía en una institución especializada en Armenia, Colombia                             | Nieto-Cárdenas <i>et al.</i> 2022     | Pacientes que consultan en una clínica oftalmológica  | Glucosa en sangre y hemoglobina glicosilada   | Se encontró que la glicemia promedio fue de 148,5 mg/dl y la hemoglobina glicosilada promedio fue de 9,02   |
| <b>6. Síndrome metabólico, obesidad e inflamación</b> |   |                                       |   |   |   |
| 16  | Estado nutricional en una comunidad universitaria en Armenia, Quindío   | Nieto Cárdenas <i>et al.</i> 2016     | Comunidad universitaria: estudiantes, docentes y administrativos                                | Perfil lipídico, albúmina, globulinas y proteínas totales                                     | Hallaron diferencias significativas en las HDL en 44,26 mg/dl para mujeres y en 37,95 mg/dl para hombres ( $p = 0,0002$ ). También los TG estuvieron en 129,18 mg/dl para mujeres y en 163,39 mg/dl para hombres ( $p = 0,0093$ )     |
| 17  | Síndrome metabólico en conductores del servicio público en Armenia, Colombia  | Rodríguez <i>et al.</i> 2017          | Conductores del servicio público  | Perfil lipídico y glicemia en ayunas  | La prevalencia de MetS fue del 49,57%. El promedio de triglicéridos fue de 207,53 mg/dl y el HDL de 33,12 mg/dl, donde el 60,69% no realizaba ningún tipo de ejercicio físico   |

|    |  |  |  |   |  |
|----|--|--|--|---|--|
| 18 | <p>Metaloproteínas y leptina en conductores de vehículos de servicio público con síndrome metabólico en Armenia, Quindío</p>                                     | <p>Nieto-Cárdenas 2015</p>                 | <p>Conductores del servicio público con síndrome metabólico</p>                      | <p>Leptina y metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9, perfil lipídico y glicemia</p>  | <p>Se encontró que el colesterol total estaba en 198,8 mg/dl, los TG en 209,6 mg/dl, el HDL en 33,13 mg/dl, la glicemia en 85,8 mg/dl, la leptina en 24,6 ng/ml (por encima de los niveles normales de 2,0-5,6 ng/ml), la MMP-2 promedio en 28,1 ng/ml y la MMP-9 en 7,5 ng/ml</p>   |
| 19 | <p>The prediction of Metabolic Syndrome alterations is improved by combining waist circumference and handgrip strength measurements compared to either alone</p> | <p>Lopez-Lopez <i>et al.</i> 2021</p>      | <p>5026 pacientes (64% mujeres) en varias ciudades de Colombia, incluida Armenia</p> | <p>Por cada alteración se otorgó un punto. Las alteraciones fueron: triglicéridos elevados, HDL bajo, disglucemia o hipertensión arterial</p> | <p>La prevalencia general de MetS fue del 42%, donde el principal factor de riesgo para una puntuación MetS alta fue la circunferencia de cintura, la cual no es un biomarcador molecular</p>  |
| 20 | <p>Obesidad e inflamación en estudiantes de una universidad pública colombiana</p>   | <p>Nieto <i>et al.</i> 2020</p>            | <p>Estudiantes universitarios sin enfermedades identificadas</p>                     | <p>Glicemia, insulina, interferón gama, interleuquina-6 y TNF<math>\alpha</math></p>  | <p>El 18,5% presentó obesidad abdominal y el 18,5% mostró resistencia a la insulina con base en el índice HOMA-IR. Además, el 21,8% de las mujeres y el 30,9% de los hombres presentaron sobrepeso. El interferón gama promedio fue de 4,6 pg/ml, la interleuquina-6 fue de 5,17 pg/ml y el TNF<math>\alpha</math> estuvo en 3,2 pg/ml</p> |
| 21 | <p>Niveles de 25-hidroxivitamina D y riesgo cardio-metabólico-renal en una población estudiantil universitaria de Armenia, Colombia</p>                          | <p>Panesso-Valencia <i>et al.</i> 2020</p> | <p>Estudiantes universitarios, sin enfermedades identificadas</p>                    | <p>Vitamina D, perfil lipídico, glicemia, insulina, interferón gama, interleuquina-6 y TNF<math>\alpha</math></p>                             | <p>Se hallaron niveles promedio de 25-hidroxivitamina D de 27,7 ng/ml, deficiencia del 10,4%, insuficiencia del 58,1% y suficiencia del 31,3%</p>  |

|    |   |                                     |   |  |  |
|----|---|-------------------------------------|---|--|--|
| 23 | Determinación del riesgo cardio-metabólico-renal en una población                         | Álvarez-Ceballos <i>et al.</i> 2017 | Pacientes de una población de riesgo cardio-metabólico-renal (RCV) en una institución prestadora de servicios de salud de primer nivel      | Perfil lipídico y variables de la ecuación de Framingham | Se encontraron las HDL en 46,83 mg/dl, las LDL en 126,16 mg/dl, los triglicéridos en 178,07 mg/dl y el colesterol total en 208,6 mg/dl, además, la hipertensión estuvo presente en el 76,48%, la diabetes <i>mellitus</i> en el 20,86% y el tabaquismo en el 9,36% |
| 24 | Prevalence and cardiovascular risk factors at a university community in Armenia, Colombia | Nieto-Cárdenas <i>et al.</i> 2016   | Comunidad universitaria con edad promedio de 21,08 años para los estudiantes, 47,25 para los docentes y 43,88 años para los administrativos | Perfil lipídico y glicemia                               | El CT se encontró en 173,97 mg/dl, las HDL en 41,69 mg/dl, las LDL en 104,89 mg/dl, los TG en 143,2 mg/dl y la glicemia en 87,47 mg/dl. Se presentaron diferencias significativas ( $p = 0,01$ ) con respecto al riesgo, la edad y la glicemia                     |

Fuente: elaboración propia.

### La situación identificada en Armenia

Con respecto a la dislipidemia, Landázuri *et al.* y el Grupo de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas de la Universidad del Quindío (Gecavyme) describieron un grupo de pacientes hipertensos, a sus familiares y encontraron que el colesterol total (CT) era  $> 200$  mg/dl en el 42,2% de los casos y que tenían bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el 50,5% de ellos (4).

En pacientes hipertensos de un programa de RCV con la presión arterial controlada (5), se encontró un perfil lipídico normal con HDL bajas ( $31,9 \pm 8,3$  mg/dl), donde las subfracciones de las HDL fueron HDL2  $12,4 \pm 0,5$  mg/dl, HDL3  $19,4 \pm 0,4$  mg/dl y la ApoA-I fue de  $1,4 \pm 0,2$  g/l, es decir que los niveles de HDL3 fueron mayores a los de las HDL2 con la ApoA-I en niveles normales.

Por su parte, García *et al.* (6) encontraron en estudiantes de Medicina que el CT estuvo en  $130,6 \pm 24$  mg/dl, el HDL en 51,37 mg/dl y

las subfracciones de HDL3 ( $39,63 \pm 10,9$  mg/dl) por encima que las HDL2 ( $12,29 \pm 9,8$  mg/dl). También midieron enzimas que regulan el metabolismo de las HDL: la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) que se encontró en  $64 \pm 52$  ng/ml y la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) en  $0,98 \pm 0,43$  ng/ml.

Valencia *et al.* (7) también estudiaron a jóvenes universitarios pero su investigación fue sobre la paraoxonasa 1 (PON1), la cual hidroliza los lípidos oxidados de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y mostraron que los polimorfismos de PON1 no influyen en el colesterol de las HDL, además encontraron en estos jóvenes sanos con HDL bajas ( $42,85 \pm 9,20$  mg/dl) y HDL-t PON1 en  $96,9 \pm 30$  kU/l. La actividad de PON1 fue mayor en las subfracciones HDL3.

Otro estudio realizado en población general y con 819 agricultores de la zona cafetera, Landázuri *et al.* (8) encontraron relación entre la dislipidemia y la enfermedad tiroidea (con valor

de  $p = 0,01$  y  $OR = 1,9$ ). Estos hallaron el CT y las LDL normales, las HDL bajas (39,5 mg/dl) y los triglicéridos (TG) elevados (174,7 mg/dl). La hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encontró  $\geq 4,6$  mIU/l en el 8,1% de los casos y se encontró que el CT era elevado en el 50,0% de los individuos con hipotiroidismo manifiesto y en el 31,6% sin hipotiroidismo.

En un programa de RCV de primer nivel de atención en Armenia (9), se encontró relación entre el diagnóstico de accidente cerebrovascular (ACV) con TG elevados ( $p = 0,041$ ) y los antecedentes de ACV con bajos niveles de HDL ( $p = 0,024$ ), donde las HDL en mujeres fueron de  $49,5 \pm 14,9$  mg/dl y en hombres de  $39,6 \pm 17,5$  mg/dl; los TG en  $171,8 \pm 100,2$  mg/dl en mujeres y  $151,2 \pm 98,3$  mg/dl en hombres.

Sobre las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP-2 y MMP-9) en pacientes hipertensos, se presenta la información de línea base, encontrada antes del ejercicio físico, donde la MMP-2 estuvo en promedio en 42,27 ng/ml y la MMP-9 en 4,81 ng/ml (10).

En relación con los biomarcadores en la hipertensión arterial, se encontraron tres estudios relacionados con la enzima convertidora de angiotensina (ECA), pero no se presentan porque fueron realizados en niños o muestran los resultados de una intervención, lo cual no está en el marco de esta revisión (11-13) y con respecto a la troponina y la homocisteína como biomarcadores de eventos coronarios, se presentan a continuación tres estudios:

1. **García et al. (14)**: en pacientes con síndrome coronario agudo, se observó la relación inversa entre los niveles de folato y homocisteína, donde el cociente de probabilidades de hiperhomocisteinemia en el síndrome coronario agudo fue de 4,45. La homocisteína en los casos ( $12,4 \mu\text{mol/l} \pm 6,0$ ) y en controles fue de  $9,7 \mu\text{mol/l} \pm 2,4$ , ( $p = 0,01$ ) y los niveles de ácido fólico de los casos ( $10,5 \pm 3,5$  ng/ml) fueron inferiores a los de los controles ( $12,6 \pm 3,6$  ng/ml) con  $p = 0,01$ .
2. **Lobo et al. (15)**: estos autores encontraron prevalencia de infarto de miocardio del 11,8% en una unidad de

cuidados intensivos (UCI) en Armenia, donde el promedio de troponina I ultrasensible fue de 28,2 ng/ml con una edad promedio de 66,8 años. Además, se presentaron complicaciones en el 54,5% de los casos y la mortalidad fue del 14,1%.

3. **Bedoya et al. (16)**: en un programa de riesgo cardiovascular de primer nivel se encontró prevalencia de infarto agudo de miocardio del 2,49%. El colesterol HDL estaba bajo, en 39,61 mg/dl para hombres y en 46,58 mg/dl para mujeres, además, el colesterol LDL estaba en 110,04 mg/dl. En esta investigación, los mayores factores de riesgo fueron la hipertensión arterial en un 84%, el sedentarismo en un 63,48%, el sobrepeso con 40,61% y la obesidad con 13,98%.

Con respecto a la función renal y la ERC, se identifican como biomarcadores la creatinina y la albúmina, con los cuales se calcula la tasa de filtración glomerular (TFG) y el estadio renal.

En una comunidad universitaria en Armenia, Nieto Cárdenas y Serna Flórez (17) encontraron la creatinina en límites normales (1,06 mg/dl) y la TFG fue normal en los estudiantes ( $\geq 91$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), con una disminución leve en el grupo de administrativos ( $\geq$  de 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y una diferencia significativa de  $p \leq 0,01$ .

Por su parte, Álvarez et al. (18) determinaron la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes de una población de riesgo cardiovascular con edad promedio de 65,69 años y un IMC de 27,76 m<sup>2</sup>/kg, donde el 86,46% presentaba hipertensión arterial y el 25,78% diabetes. En estos casos la creatinina fue de  $0,94 \pm 0,27$  mg/dl y el RCV calculado con Framingham fue del 11,28%, el cual aumentó a medida que la TFG disminuyó.

En otra investigación, en un programa de RCV, Castañeda et al. (19) encontraron una prevalencia de diabetes *mellitus* del 34,14% y de ERC entre 22,41% y 38,79%, según la ecuación, donde el promedio de creatinina fue de 0,93 mg/dl y de albuminuria de 64,08 mg/g. La albuminuria fue normal en el 69,83%, la microalbuminuria en el 25% y la macroalbuminuria en el 5,17%.

Por último, García et al. (20) estudiaron los valores basales a nivel hepático, renal y

muscular en deportistas universitarios, donde la creatinina presentó diferencias y fue mayor en los voleibolistas (1,10 mg/dl) que en los futbolistas (1,0 mg/dl) con un valor de  $p = 0,001$ .

Con respecto a la retinopatía, se han descrito las características de los pacientes de una clínica oftalmológica, la retinopatía diabética tuvo una prevalencia del 1,65% y la retinopatía hipertensiva del 0,22%. La retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) se encontró en el 62,06% y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) en el 37,93%, donde la glicemia promedio fue de 148,5 mg/dl y la hemoglobina glicosilada promedio fue del 9,02%. Además, el edema macular diabético (EMD) fue más frecuente en hombres (48,27%) que en mujeres (37,93%) y la comorbilidad más habitual fue la diabetes (98,28%), seguida por la hipertensión arterial (60,34%), ambas más usuales en hombres (21).

Sobre el estado nutricional descrito en una comunidad universitaria (22), se encontró el perímetro abdominal en 78,22 cm en estudiantes, 91,25 cm en docentes y 87,51 cm en administrativos, donde el IMC fue de 23,52, 25,87 y 26,38, respectivamente. La albúmina estuvo en promedio en  $4,6 \pm 0,33$  g/dl, las globulinas en  $2,48 \pm 0,49$  g/dl y las proteínas en  $7,08 \pm 0,44$  g/dl, es decir, en límites normales. Adicionalmente, el perfil lipídico también fue normal, excepto el colesterol HDL, donde se presentó con valores de 44,26 mg/dl en mujeres y 37,95 mg/dl en hombres ( $p = 0,001$ ), donde los TG también presentaron diferencias significativas: 129,18 mg/dl en mujeres y 163,39 mg/dl en hombres ( $p = 0,009$ ).

Con respecto al síndrome metabólico (MetS), se encontraron tres estudios en Armenia. Es importante precisar que algunos biomarcadores moleculares hacen parte también de sus criterios diagnósticos tales como los triglicéridos, las HDL y la glicemia en ayunas.

En una población de conductores de servicio público de sexo masculino, Rodríguez *et al.* (23) encontraron que el 49,57% cumplía con los criterios diagnósticos de síndrome metabólico (MetS), donde el promedio del IMC fue de 28,03 kg/m<sup>2</sup> y el perímetro abdominal de 100,09 cm. Los autores manifestaron que los conductores

de servicio público presentaron un perfil de riesgo aumentado para síndrome metabólico, la obesidad, la hipertrigliceridemia (207,53 mg/dl) y los bajos niveles de HDL (33,12 mg/dl), los cuales fueron los principales biomarcadores para el diagnóstico de MetS.

En el grupo de conductores que cumplía con los criterios de síndrome metabólico (24), se identificaron los niveles de leptina y metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9 y se encontraron IMC de 29,81 kg/m<sup>2</sup> y perímetro abdominal de 105,75 cm, además, la presión arterial media fue de 126,5/82,5 mmHg, la glicemia promedio de  $85,78 \pm 33,56$  mg/dl, el CT en  $198,78 \pm 52,76$  mg/dl, el cHDL (mg/dl) en  $33,13 \pm 6,75$  mg/dl y los TG en  $209,62 \pm 104,58$  mg/dl. Por último, la leptina se encontró en 24,6 ng/ml, por encima de los niveles normales (2,0-5,6 ng/ml en hombres), la MMP-2 estuvo en promedio en 28,1 ng/ml y la MMP-9 en 7,5 ng/ml.

Por su parte, Lopez-Lopez *et al.* (25) estudiaron a 5026 pacientes en varias ciudades, incluida Armenia, y encontraron que la prevalencia general de MetS fue del 42%, donde el principal factor de riesgo para la puntuación de MetS fue la circunferencia de cintura, sin embargo, no presentaron biomarcadores moleculares en sus resultados, sino la relación entre la circunferencia de cintura y la fuerza de prensión manual.

El estudio de obesidad e inflamación en estudiantes universitarios (26) mostró que el 18,5% presentaron obesidad abdominal, mientras que el 30,9% de los hombres y el 21,8% de las mujeres mostraron sobrepeso. La glicemia promedio se encontró normal (87,8 mg/dl en promedio) y se encontraron cifras de glicemia mayores a 100 mg/dl en el 5,3% de los participantes, además, la insulinemia promedio (8,1  $\mu$ UI/ml) fue normal en un 94,7% y se presentaron valores de insulinemia por encima de los niveles normales ( $> 9$   $\mu$ UI/ml) en el 35,7% de los participantes. Por otra parte, el 18,5% de los pacientes mostraron resistencia a la insulina con base en un índice HOMA-IR  $> 2,5$ . Adicionalmente, se midieron indicadores de inflamación y se encontró el interferón gama en promedio de 4,6 pg/ml, la interleuquina-6 en promedio de 5,17 pg/ml y el TNF $\alpha$  en 3,2 pg/ml.

En otra investigación, Panesso *et al.* (27) estudiaron la vitamina D (25-hidroxivitamina D) y su relación con el RCV en una población universitaria y encontraron niveles promedio de 27,7 ng/ml, con deficiencia del 10,4%, insuficiencia del 58,1% y suficiencia del 31,3%. La insuficiencia y la deficiencia fueron mayores en mujeres que en hombres, donde la insulina promedio fue de 7,97 mg/dl, el TNF- $\alpha$  de 3,24 ng/dl, el INF- $\gamma$  de 3,73 ng/dl y la IL-6 de 4,26 ng/dl, además, el perfil lipídico se encontró en promedio así: CT en 146 mg/Dl, cHDL en 46,9 mg/dl, LDL en 79,2 mg/dl y TG en 99,26 mg/dl.

La medición del RCV se ha hecho con algunos biomarcadores moleculares y al respecto, en el 2015, Álvarez *et al.* (28), en una población de un programa de riesgo cardiovascular de primer nivel de atención con edad promedio de 64,54 años y sobrepeso (IMC de 27,71 m<sup>2</sup>/kg), encontraron las HDL en 46,83 mg/dl, las LDL en 126,16 mg/dl, los TG en 178,07 mg/dl y el CT en 208,6 mg/dl. La hipertensión arterial fue del 76,48%, la diabetes *mellitus* del 20,86% y el tabaquismo del 9,36%, donde el riesgo cardiovascular calculado con la escala de Framingham fue del 11,36% y con Framingham Colombia del 8,52%. Además, en una población universitaria con promedio de edad de 33,64 años se encontró que el 97,7% de los participantes tenía un riesgo de 2,54% de presentar un episodio cardiovascular en los próximos 10 años, según la escala de Framingham, donde los principales factores que diferenciaron a los grupos en cuanto al riesgo cardiovascular fueron la edad y la glicemia, la cual tuvo diferencias significativas por sexo, 85,46  $\pm$  11,64 mg/dl en mujeres y 90,38  $\pm$  11,86 mg/dl en hombres con un valor de  $p = 0,004$  (29).

## Discusión

La presente revisión narrativa se enfoca en los estudios sobre biomarcadores moleculares del riesgo cardio-metabólico-renal en una ciudad intermedia colombiana, la cual aporta al conocimiento de los principales indicadores utilizados en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de estas enfermedades en una población determinada. Según Metha *et al.* (30), los nuevos consensos confluyen en la perspectiva

cardiometabólica y renal para la aproximación al riesgo, la atención primaria y el cuidado médico.

Sobre la dislipidemia, las alteraciones de los lípidos circulantes (generalmente el aumento), de CT y TG que origina el aumento de la adhesividad y el depósito de estos lípidos en la placa aterosclerótica (3), sobresale el uso del perfil lipídico, las HDL y las LDL como biomarcadores de riesgo y en poblaciones diversas se observa la tendencia de niveles bajos de HDL. Además, se evidencia el uso de las estatinas para el control del riesgo cardiovascular relacionado con la dislipidemia.

Al respecto, el conocimiento del metabolismo del colesterol, las HDL y las LDL ha orientado los tratamientos con hipolipemiantes que hacen parte del manejo cotidiano del RCV y la guía de la American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology (ACC) recomienda mantener por debajo de 70 mg/dl las LDL para disminuir el riesgo en más del 50% en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica mediante el uso de estatinas (31) y se hacen las recomendaciones para reducir el riesgo aterosclerótico en adultos, tales como cambios en el estilo de vida, adherirse a una dieta saludable, realizar ejercicio de manera regular, evitar el tabaco y mantener un peso saludable, todo como un componente clave en la promoción de la salud y la reducción del RCV que incluye síndromes coronarios agudos, antecedentes de infarto de miocardio, anginas estables o inestables, revascularizaciones arteriales coronarias o de otros tipos, accidentes cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica (TIA), que se presume es de origen aterosclerótico.

Es importante mencionar la relación encontrada entre la dislipidemia y la enfermedad tiroidea que mostró CT y LDL normales con HDL bajas y TG elevados en agricultores de la zona cafetera, donde la prevalencia de hipotiroidismo fue del 8,1% y el colesterol se encontró elevado en el 50% de las personas con hipotiroidismo y en el 31% de quienes no tenían TSH elevada. Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios (32), según los cuales la relación entre disfunción tiroidea y dislipidemia se reportó desde 1930 y se reconoce que el hipotiroidismo

puede causar trastornos del metabolismo de los lípidos, tales como el aumento del CT y cLDL-C en sangre, donde existe evidencia que los niveles de CT y la función cardiaca mejoran con el tratamiento de reemplazo de levotiroxina (T4) y que el tratamiento tiene un impacto más significativo en los perfiles de lípidos en el hipotiroidismo manifiesto que en el subclínico. Por lo anterior, es muy importante prestar atención a la relación entre el hipotiroidismo y el metabolismo de los lípidos.

Con respecto a los eventos coronarios, la cardiopatía isquémica incluye la enfermedad de las arterias coronarias, la angina de pecho y el infarto de miocardio (3), donde la medición del nivel de troponina sérica se ha convertido en el biomarcador predominante para la detección de necrosis miocárdica. Adicionalmente, se encontró una prevalencia de infarto agudo de miocardio del 2,49% en un programa de RCV de primer nivel de atención y de 11,8% en una UCI, en la cual la troponina I ultrasensible fue de 28,2 ng/ml.

La troponina es uno de los componentes proteicos menores de los músculos esqueléticos y cardiacos, la cual funciona como el componente de unión al calcio en un complejo con la beta-tropomiosina, la actina y la miosina, confiriendo sensibilidad al calcio a los filamentos entrecruzados de actina y miosina (3). Este es el principal biomarcador de necrosis miocárdica y es el punto de partida en la definición del infarto de miocardio (33). Según Blankenberg *et al.* (34), al adicionar la troponina en un modelo pronóstico y calcular la mejora de la reclasificación neta (NRI) estos autores encontraron que este biomarcador se considera un factor independiente con un cociente de riesgos de 1,37 para la mortalidad cardiovascular (NRI 0,048 con IC 95% 0,030–0,066), 1,23 para la enfermedad cardiovascular (NRI 0,017 con IC 95% 0,008–0,025) y 1,24 para la mortalidad total (NRI 0,013 con IC 95% 0,007–0,020).

Asimismo, se encontraron estudios de la función renal en población universitaria y en pacientes de un programa de RCV y diabéticos, donde la creatinina se encontró normal en promedio en los estudiantes universitarios y la tasa de filtración glomerular TFG fue normal

$\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En la población de RCV y diabéticos la TFG fue de  $73,53 \pm 18,39$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y de  $73,89$  ml/kg/1,73 m<sup>2</sup>, calculada con CKD-EPI. La ERC es un factor de riesgo cardiovascular y la creatinina se ha utilizado como el principal marcador de la función renal, si bien se proponen nuevos biomarcadores como la cistatina-C (35), no se encontraron estudios al respecto en Armenia.

Sobre la retinopatía, fue predominante la retinopatía diabética y los biomarcadores relacionados fueron la glicemia y la hemoglobina glicosilada, los cuales se encontraron aumentados. Lo anterior coincide con lo hallado en la literatura, según la cual la enfermedad más común que afecta la vasculatura de la retina es la retinopatía diabética (RD); donde la hiperglicemia es el principal determinante a largo plazo de los cambios vasculares en la RD y su prevalencia aumenta con la duración de la diabetes y los niveles de hemoglobina glicosilada (36).

Es importante mencionar que el ojo es un órgano que se ve afectado por el riesgo cardiovascular, lo cual constituye un problema de salud pública porque genera pérdida visual y ceguera que afectan la calidad de vida e implican una carga económica tanto para las personas y sus familias como para el sistema sanitario en general. Por lo anterior, en Colombia, el sistema de seguridad social en salud ha incluido en el marco de las Rutas Integrales de Atención en Salud (RIAS) para la hipertensión y la diabetes la remisión a oftalmología como seguimiento de daño a órgano blanco (37–39).

Por otra parte, la obesidad y el sobrepeso son una acumulación excesiva de grasa corporal que se ha convertido en una pandemia con reconocidos efectos perjudiciales sobre la salud, que usualmente se mide a través del IMC. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el IMC es un indicador de la relación entre el peso y la talla que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos, el cual se calcula al dividir el peso de una persona en kilos por su talla en metros al cuadrado (kg/m<sup>2</sup>). Se considera normal un IMC de 20 a 25, se define sobrepeso con IMC igual o superior a 25 y la obesidad con un IMC igual o superior a 30 (40).

El estudio sobre el estado nutricional en una comunidad universitaria en Armenia (22) encontró en promedio a los estudiantes en normopeso y a los docentes y administrativos en sobrepeso. Los biomarcadores como albúmina, globulinas y proteínas se encontraron normales, las HDL se encontraron bajas y los TG en hombres fueron altos.

Se han descrito diferentes tipos de obesidad, pero especialmente la obesidad abdominal está asociada con varios trastornos metabólicos, entre ellos el síndrome metabólico (SMet). Para el diagnóstico de síndrome metabólico en la población latinoamericana se utilizan los criterios establecidos por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), que son: obesidad abdominal (perímetro abdominal > 94 cm en hombres y > 88 cm en mujeres); triglicéridos (TAG) elevados:  $\geq 150$  mg/dl o en tratamiento hipolipemiente específico; colesterol HDL (HDL-c) bajo: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres; presión arterial alta:  $\geq 130/85$  mmHg o en tratamiento antihipertensivo; alteración en la glicemia: glicemia en ayunas >100 mg/dl o intolerancia oral a los carbohidratos (IOC) o diabetes *mellitus* (DM) diagnosticada. Este conjunto de factores de riesgo pueden clasificarse en cinco grupos: dislipidemia aterogénica, presión arterial elevada, disglucemia, estado protrombótico y estado proinflamatorio. La sumatoria incrementa de dos a cinco veces el riesgo de desarrollar diabetes y el riesgo de ECV en una o dos veces (41); sin embargo, la guía de la práctica clínica del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia recomendó disminuir el punto de corte de circunferencia de cintura para definir obesidad abdominal en la población adulta colombiana así:  $\geq 90$  centímetros en hombres y  $\geq 80$  centímetros en mujeres y se considera indicador de exceso de grasa visceral  $\geq 94$  centímetros en hombres y  $\geq 90$  centímetros en mujeres (42).

Según los estudios encontrados en Armenia, la prevalencia del síndrome metabólico en la población general es del 42% y en el grupo de conductores de servicio público fue del 49,57% (23, 25). Este último muestra los biomarcadores definidos por la literatura como criterios diagnósticos, con CT y TG elevados con las HDL bajas; también se midió la leptina, que se encontró por encima de los niveles normales (24).

El estudio de obesidad en estudiantes universitarios mostró la relación temprana entre la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina, medida con el índice HOMA-IR, ambos con 18,5% en esta población, donde se encontró más sobrepeso en hombres que en mujeres (26). En esta misma población se encontraron niveles de vitamina D insuficientes en el 58,1% de los pacientes y deficientes en el 10,4% de los casos (27). Estos dos últimos estudios midieron los niveles de citocinas proinflamatorias.

Según el grupo de trabajo sobre estructura y función vascular y la Sociedad Artery (43), la inflamación es una respuesta fisiológica a la agresión de agentes patógenos orientada a eliminar el agente agresor y favorecer la cicatrización, sin embargo, la inflamación excesiva puede aportar al daño tisular y a la alteración de la estructura y función arterial.

La obesidad altera la estructura y la función cardíaca y afecta el metabolismo de los lípidos y la glucosa, también aumenta la presión arterial y las citocinas inflamatorias. Las adipocinas, citoquinas específicas de los adipocitos, están involucradas en la progresión de la obesidad y las comorbilidades asociadas. Varias adipocinas tienen efectos antiinflamatorios y cardioprotectores y otras tienen efectos proinflamatorios en el sistema cardiovascular y la obesidad, como la leptina y el factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros (44).

Por su parte, la deficiencia de vitamina D se debe en alto porcentaje a una producción cutánea inadecuada por baja exposición a la luz solar y también a una ingesta dietética baja de vitamina D. Se consideran normales niveles de 25-hidroxivitamina D (25-OH D) > 30 ng/ml y se considera deficiencia los niveles < 20 ng/ml, los cuales tienen una prevalencia entre el 30-50% de los adultos. La evidencia ha mostrado una asociación entre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular con la deficiencia de vitamina D (45).

La presente revisión aporta que los biomarcadores del riesgo cardiometabólico más usados en la práctica clínica en una ciudad colombiana son los relacionados con el perfil lipídico, los cuales hacen parte de la ecuación

de Framingham y de los criterios del síndrome metabólico. También son de uso frecuente la troponina, la creatinina, la glicemia, la hemoglobina glicosilada y la vitamina D.

La evidencia en los estudios sobre el uso de otros biomarcadores moleculares, tales como las subfracciones de las HDL2 y HDL3, la Apo-A1, la LCAT, la CETP y la PON1, la homocisteína, la ECA, la insulina y la leptina, las MMP o algunas citocinas es limitada a unos estudios que describen el resultado del estudio en toda la población evaluada y no específicamente en la población a riesgo, sin embargo, constituyen una línea base para otras investigaciones y para el manejo clínico futuro.

### Conclusión

La presente revisión aporta que los biomarcadores del riesgo cardiometabólico más usados en la práctica clínica cotidiana en una ciudad colombiana son los relacionados con el perfil lipídico y su tendencia muestra altos niveles de colesterol y bajas HDL. También son de uso frecuente la troponina, la creatinina, la glicemia, la hemoglobina glicosilada, la TSH y la vitamina D. La evidencia en los estudios sobre el uso de otros biomarcadores moleculares es limitada.

### Agradecimientos

La autora agradece a la Universidad del Quindío por el tiempo otorgado para realizar el año sabático en el cual llevó a cabo esta revisión.

### Declaración de fuentes de financiación

La autora declara haber obtenido fondos de la Universidad del Quindío para la realización de esta investigación.

### Conflictos de interés

La autora manifiesta que no existen conflictos de interés.

### Referencias

- [1] Real Academia Española (RAE) [Internet]. Molécula. España: Real Academia Española. [citado 2023 jun.]. Disponible en: <https://dle.rae.es/mol%C3%A9cula?m=form>
- [2] Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, Perros F, Brás-Silva C. An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2022;14;9:924873. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.924873>
- [3] Bireme [Internet]. Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS). Biblioteca Virtual en Salud. Disponible en: [https://decses.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&interface\\_language=e&previous\\_page=homepage&previous\\_task=NULL&task=start](https://decses.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&interface_language=e&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start)
- [4] Landázuri P, Loango N, Gallego ML. Cardiovascular risk factors in first-degree relatives of patients with hypertension. *Colomb Méd.* 2011;42(1):17-25. <https://doi.org/10.25100/cm.v42i1.747>
- [5] Nieto OA, García DM, Jiménez JA, Landázuri P. Effect of exercise on high-density lipoprotein subpopulations and blood pressure. *Rev Salud Púb (Bogotá).* 2013;15:12-22.
- [6] García-Cardona DM, Nieto OA, Landázuri P. Efecto del ejercicio sobre las subpoblaciones HDL, la enzima lecitina-colesterol acil-transferasa y la proteína transportadora de ésteres de colesterol en estudiantes de Medicina. *Rev Colomb Cardiol.* 2015;22:277-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.04.007>
- [7] Valencia SY, Isaza CA, Henao J, Beltrán L, Loango N, Landázuri P. Actividad arilesterasa de paraoxonasa 1 (PON1) en HDL3 y HDL2: relación con los polimorfismos Q192R, C-108T y L55M. *Biochem Biophys Rep.* 2021;26:100971. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.100971>

- [8] Landázuri P, Londoño-Franco AL, Restrepo-Cortés B, Bayona-Zorro AL, Sánchez-López JF. Dislipidemia y relación con enfermedad tiroidea en agricultores de la zona cafetera. Armenia (Colombia). *Acta Med Colomb.* 2019;44:1-8. <https://doi.org/10.36104/amc.2019.1094>
- [9] Nieto-Cárdenas OA, Pulgarín-Cardona AJ, Rairan-Penagos MA, Duque-Valencia JL, Cárdenas-Medina K. Accidente cerebro vascular (ACV) y perfil lipídico en un programa de riesgo cardiovascular de Armenia, Quindío. *Rev Invest Universidad del Quindío.* 2022;34:88-99. <https://doi.org/10.33975/riuuq.vol34nS4.1027>
- [10] Nieto-Cárdenas OA, Zárate MP, Landázuri P. Ejercicio y redes fisiológicas y bioquímicas en la hipertensión. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2015;49:383-92.
- [11] Landázuri P, Granobles C, Loango N. Diferencias de género en la actividad de la enzima convertidora de angiotensina sérica y la presión arterial en niños: un estudio observacional. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91:382-8.
- [12] Restrepo Osorio RA, Nieto Cárdenas OA, Aristizábal Franco J, Landázuri P. Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina *Bypthirusa pyrifolia* (Kunth) eicher. *Rev Mund Farm Cienc Farmac (WJPPS).* 2014;3:352-63.
- [13] Guerrero-Ospina JC, Nieto OA, Zarate MP, Loango N, Restrepo B, Landázuri P. Beneficial Effects of *Passiflora edulis* on Blood Pressure and Reduction of Oxidative Stress. *Indian J Sci Tech.* 2018;11:1-9.
- [14] García G, Trejos J, Restrepo B, Landázuri P. Homocisteína, folato y vitamina B12 en pacientes colombianos con enfermedad coronaria. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:79-85. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007001400002>
- [15] Lobo-Hernández JD, García-Zuluaga J, Nieto-Cárdenas OA. Comportamiento del infarto agudo de miocardio en una unidad de cuidado intensivo de una ciudad intermedia durante un año. *Acta Med Colomb.* 2020;45:1-8. <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1498>
- [16] Bedoya-Ríos CA, Mendoza-Lozano JP, Nieto-Cárdenas OA. Prevalencia de infarto de miocardio en un programa de riesgo cardiovascular de una institución prestadora de salud en Armenia, Quindío. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23:561-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.01.031>
- [17] Nieto Cárdenas OA, Serna Flórez J. Filtración glomerular en una comunidad universitaria en Armenia - Colombia. *Rev Colomb Nefrol.* 2017;4:159-67. <https://doi.org/10.22265/acnef.4.2.277>
- [18] Álvarez-Ceballos JC, Carvajal W, Serna-Flórez J, Duque JL, Nieto-Cárdenas OA. Tasa de filtración glomerular en una población de riesgo cardiovascular. *Rev Nefrol Latinoam.* 2018;15:40-6. <https://doi.org/10.24875/NEFRO.18000001>
- [19] Castañeda Espinosa L, Losada Alvarez LM, Serna Flórez J, Duque Valencia J, Nieto Cárdenas OA. Prevalencia de enfermedad renal crónica en una población con diabetes tipo 2 de un programa de riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Nefrol.* 2020;7:48-59. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.2.481>
- [20] García-Cardona, DM. Landázuri P, Nieto OA, Galvis-Soto DM. Metabolismo hepático, renal y muscular a nivel basal en deportistas universitarios de fútbol y voleibol. *Rev Act Fís Cienc.* 2023;15:1-18.
- [21] Nieto-Cárdenas OA, Ariza-Pardo O, Duque-Cardona MJ, Millán-Taborda JL, Bernal-Urrego JA. Prevalencia y comorbilidades de Retinopatía en una institución Especializada en Armenia - Colombia. *Rev Invest Universidad del Quindío.* 2022;34:78-87. <https://doi.org/10.33975/riuuq.vol34nS4.1023>
- [22] Nieto Cárdenas OA, Rodríguez Nieto L, Salazar MV. Estado nutricional en una comunidad universitaria en Armenia - Quindío. *Rev Salud Públ Nutr.* <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- 2016;3:16-27. <https://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/view/15>
- [23] Rodríguez C, Jojoa J, Orozco L, Nieto OA. Síndrome metabólico en conductores de servicio público en Armenia, Colombia. *Rev Salud Púb.* 2017;19:499-505. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n4.69758>
- [24] Nieto-Cárdenas OA. Metaloproteinasas y leptina en conductores de vehículo de servicio público con síndrome metabólico en Armenia, Quindío. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:430-6. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.06.008>
- [25] Lopez-Lopez JP, Cohen DD, Ney-Salazar D, Martinez D, Otero J, Gomez-Arbelaes D, et al. The prediction of Metabolic Syndrome alterations is improved by combining waist circumference and handgrip strength measurements compared to either alone. *Diabetes Cardiovasc.* 2021;20:68-79. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01256-z>
- [26] Nieto OA, Cardona EC, Ramírez D, González MM, Castaño-Osorio JC. Obesidad e inflamación en estudiantes de una universidad pública colombiana. *Rev Salud Púb.* 2020;22:1-8. <https://doi.org/10.15446/rsap.V22n6.71196>
- [27] Panesso-Valencia J, Celis-Giraldo D, Nieto-Cárdenas OA. Niveles de 25-hidroxivitamina D y riesgo cardiovascular en una población estudiantil universitaria de Armenia-Colombia. *Rev Cient Salud Uninorte.* 2020;36:1-16. <http://dx.doi.org/10.14482/sun.36.3.616.1>
- [28] Álvarez-Ceballos JC, Álvarez-Muñoz AM, Carvajal-Gutiérrez W, González MM, Duque JL, Nieto-Cárdenas OA. Determinación del riesgo cardiovascular en una población. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24:334-41. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.08.002>
- [29] Nieto-Cárdenas OA, González MM, Rodríguez-Nieto L. Prevalence and Cardiovascular risk factors at a university community in Armenia - Colombia. *Int J Collab Res Intern Med Pub Health.* 2016;9:1-16.
- [30] Mehta R, Pichel D, Chen-Ku CH, Raffaele P, Méndez Durán A, Padilla F, et al. Latin American Expert Consensus for Comprehensive Management of Type 2 Diabetes from a Metabolic-Cardio-Renal Perspective for the Primary Care Physician. *Diabetes Ther.* 2021;2:1-20. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00961-4>
- [31] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019;139:e1082-143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000698>
- [32] Liu H, Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2022;11:e210002-15. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0002>
- [33] Kaier T, Alaour B, Marber M. Cardiac troponin and defining myocardial infarction. *Cardiovasc Res Rev.* 2021;117:2203-215. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa331>
- [34] Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ, et al. BiomarCaRE Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J.* 2016;37:2428-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw172>
- [35] Rothenbacher D, Rehm M, Lacoviello L, Costanzo S, Tunstall-Pedoe H, Belch JJF, et al. Contribution of cystatin C- and creatinine-based definitions of chronic kidney disease to cardiovascular risk assessment in 20 population-based and 3 disease cohorts: the BiomarCaRE Project. *BMC Med.* 2020;18:300-13. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01776-7>
- [36] Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, De Falco S, Jousen A, Sennlaub F, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res.* 2021;84:100954-62. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100954>

- [37] Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Rutas integrales de atención en Salud (RIAS). Rutas Integrales de Atención en Salud reglamentadas por la Resolución 3202 del año 2016. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/rutas-integrales-de-atencion-en-salud.aspx>
- [38] Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Guía de Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria (HTA). Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017. Disponible en: [https://scc.org.co/wp-content/uploads/2018/02/GPC\\_HTA-MINSALUD-2017.pdf](https://scc.org.co/wp-content/uploads/2018/02/GPC_HTA-MINSALUD-2017.pdf)
- [39] Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015. Disponible en: <http://repositorio.mederi.com.co/handle/123456789/363>
- [40] Organización Mundial de la Salud [Internet]. Obesidad y sobrepeso. Ginebra: OMS; 2021. [citado 2023 jun.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [41] González-Chávez A, Gómez-Miranda JE, Elizondo-Argueta S, Rangel-Mejía MP, Sánchez-Zúñiga MJ. Guía de la práctica clínica de síndrome metabólico. Rev ALAD. 2019;9:179-200. <https://doi.org/10.24875/ALAD.19000381>
- [42] Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. Colombia: Sistema General de Seguridad Social en Salud; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-completa-sobrepeso-obesidad-adultos.pdf>
- [43] Zanolli L, Briet M, Empana JP, Cunha PG, Mäki-Petäjä KM, Protogerou AD, et al. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. J Hipertensos. 2020;38:1682-98. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002508>
- [44] Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, et al. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. Molécules. 2020;25:5218. <https://doi.org/10.3390/molecules25215218>
- [45] Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? Eur Heart J. 2013;34:3691-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1166>



# Medtronic Diabetes



## Sistema MiniMed™ 780G

Automatizado para ayudar a más pacientes a alcanzar los objetivos glucémicos con menos esfuerzo<sup>1-4</sup>



## Sistema Guardian™ 4

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



## i-Port Advance®

Pequeño puerto de inyección que reduce las punciones diarias, mejora la adherencia, disminuye el dolor, la ansiedad y mejora la calidad de vida.<sup>1-4</sup>

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

Material exclusivo para profesionales de la salud. Absténgase de la copia, difusión y reproducción.



latam.medtronicacademy.com

## Caso clínico

# Manejo perioperatorio del paciente con feocromocitoma y enfermedad de Von Recklinghausen

Juliana Lucía Molina-Valencia <sup>1</sup>, Tatiana Barragán-Briceño <sup>2</sup>, Mónica Restrepo-Moreno <sup>3</sup>,  
Jesús Vásquez-Arango <sup>4, 5</sup>, Juan Pablo Toro-Vásquez <sup>5, 6</sup>

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

<sup>2</sup>Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

<sup>5</sup>Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado (Antioquia), Colombia

<sup>7</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Molina-Valencia JL, Barragán-Briceño T, Restrepo-Moreno M, Vásquez-Arango J, Toro-Vásquez JP. Manejo perioperatorio del paciente con feocromocitoma y enfermedad de Von Recklinghausen. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e805. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.805>

Recibido: 20/Marzo/2023

Aceptado: 04/Julio/2023

Publicado: 23/Octubre/2023

## Resumen

**Introducción:** en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) la prevalencia de feocromocitoma es alta. El riesgo de tener feocromocitoma es 10 veces mayor que en la población general.

**Objetivo:** describir el caso de un paciente con patologías poco frecuentes que requiere del concurso de expertos para su manejo previo y para el seguimiento después de la cirugía.

**Presentación del caso:** paciente masculino de 38 años con antecedente de NF1, evaluado por 4 meses de cefalea, dolor abdominal e hipertensión arterial de difícil control. Se hace diagnóstico de feocromocitoma y se define adrenalectomía con hospitalización perioperatoria para control de cifras tensionales con alfa y beta bloqueadores.

**Discusión:** el manejo del feocromocitoma es la resección quirúrgica. Para el procedimiento quirúrgico los pacientes deben recibir bloqueo alfa por lo menos 10 días antes del procedimiento y betabloqueadores 3 días antes. Las crisis de catecolaminas pueden ocurrir en un intraoperatorio por estrés mecánico del tumor al ser manipulado, y estrés psicológico y por medicamentos.

**Conclusión:** el tratamiento quirúrgico es la elección y se debe realizar por un grupo interdisciplinario para garantizar un adecuado control de las cifras tensionales en el perioperatorio y así evitar complicaciones.

**Palabras clave:** feocromocitoma, neurofibromatosis 1, laparoscopia, monitorización hemodinámica, hipertensión, genética, periodo perioperatorio.

## Destacados

- Cerca del 35 % al 40 % de los pacientes con feocromocitoma tienen predisposición hereditaria y existe una mayor prevalencia de feocromocitoma en enfermedades como la neurofibromatosis tipo 1.
- El tratamiento del feocromocitoma es la resección quirúrgica. Anteriormente, la mortalidad perioperatoria era elevada debido a la secreción descontrolada de catecolaminas y sus consecuencias. Sin embargo, con la optimización del manejo perioperatorio, la mortalidad ha disminuido a un 2%.
- Todo el equipo quirúrgico debe estar preparado y en constante comunicación; una adecuada planeación perioperatoria es fundamental.
- Los pacientes deben recibir bloqueo alfa por lo menos 10 días antes del procedimiento y betabloqueadores 3 días antes para lograr metas de cifras tensionales y frecuencia cardiaca.

 **Correspondencia:** Juliana Lucía Molina-Valencia, calle 70 # 52-21, Departamento de Cirugía General, Universidad de Antioquia, Medellín (Antioquia), Colombia. Correo-e: [juliana.molina@udea.edu.co](mailto:juliana.molina@udea.edu.co)

## Perioperative management of the patient with pheochromocytoma and Von Recklinghausen's disease

### Abstract

**Introduction:** In patients with neurofibromatosis type 1 the prevalence of pheochromocytoma is high, the risk of having a pheochromocytoma is 10 times higher than in the general population.

**Objective:** Describe the case of a patient with infrequent pathologies that requires the assistance of experts for its management before and in the follow-up after surgery.

Presentation of the case: Male, 38 years old with a history of NF1, evaluated for 4 months of headache, abdominal pain and difficult-to-control arterial hypertension. A diagnosis of pheochromocytoma was made and adrenalectomy was defined with perioperative hospitalization to control blood pressure levels with alpha and beta blockers.

**Discussion:** The management of pheochromocytoma is surgical resection. For the surgical procedure, patients must receive alpha blockade at least 10 days before the procedure and beta blockers 3 days before. Catecholamine crises can occur intraoperatively due to mechanical stress of the tumor. when being manipulated, psychological stress and medication.

**Conclusion:** Surgical treatment is the choice and must be performed by an interdisciplinary group to ensure adequate control of blood pressure figures in the perioperative period and thus avoid complications.

**Keywords:** Pheochromocytoma; Neurofibromatosis 1; Laparoscopy; Hemodynamic monitoring; Hypertension; Genetics; Perioperative Period.

### Highlights

- About 35% to 40% of patients with pheochromocytoma have a hereditary predisposition, and there is a higher prevalence of pheochromocytoma in diseases such as neurofibromatosis type 1.
- The treatment of pheochromocytoma is surgical resection. Previously, perioperative mortality was high, due to the uncontrolled secretion of catecholamines and its consequences. With the optimization of perioperative management, mortality has decreased to 2%.
- The entire surgical team must be prepared and in constant communication; adequate perioperative planning is essential.
- Patients should receive alpha blockade at least 10 days before the procedure and beta blockers 3 days before to achieve blood pressure and heart rate goals.

## Introducción

El feocromocitoma es un tumor de las células cromafines de la médula adrenal. Entre el 35 % y el 40 % de los pacientes tienen predisposición hereditaria; se han registrado alteraciones en por lo menos 12 genes y una de estas se asocia a neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen (1, 2).

En los pacientes con NF1 la prevalencia de feocromocitoma es alta, 3% a 5%, con reportes hasta del 15 %, y el riesgo de tener un feocromocitoma es 10 veces mayor en los pacientes con NF1 que en la población general (3).

El tratamiento del feocromocitoma asociado o no a la neurofibromatosis es la resección quirúrgica. Anteriormente, la mortalidad perioperatoria era elevada debido a la secreción descontrolada de catecolaminas del tumor, lo que genera fluctuaciones extremas en las cifras tensionales y la frecuencia cardíaca. Esto ha cambiado por

el uso de medicamentos bloqueadores alfa y la optimización en el manejo anestésico, logrando disminuir la mortalidad a un 2 % (1).

Se presenta el caso de un paciente con neurofibromatosis y feocromocitoma que fue llevado a resección quirúrgica por laparoscopia, posterior a la preparación farmacológica intrahospitalaria.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 38 años con antecedente de NF1, evaluado por 4 meses de cefalea, dolor abdominal e hipertensión arterial de difícil control. Se realiza tomografía contrastada de abdomen en la que se documenta una masa suprarrenal izquierda, sólida, y algunas porciones necróticas, bien definidas, sin calcificaciones ni componente graso, de 38 x 37 x 41 mm, con lavado del contraste del 28 % y sin otras lesiones adicionales. Se solicitan metanefrinas en orina de

24 horas con niveles elevados de 2033 ug/24 h (0 – 350 ug/24 h, valor de referencia). Se programa adrenalectomía izquierda por laparoscopia. El servicio de endocrinología inicia manejo con alfabloqueador un mes previo a la cirugía con doxazocina 4 mg cada 24 horas, con control de cifras tensionales, pero con episodios aislados de taquicardia. El paciente es hospitalizado 5 días antes de la intervención quirúrgica y se adiciona betabloqueador con adecuado control de la frecuencia cardíaca.

Se lleva a cabo adrenalectomía laparoscópica con abordaje transabdominal en paciente en decúbito lateral derecho (figura 1). Se presenta una lesión adrenal izquierda que no compromete estructuras vecinas, sin evidencia de otras lesiones. Durante el procedimiento, con la manipulación de la lesión, se documentaron cifras tensionales con presión sistólica de máxima de 306 mmHg, diastólica de 146 mmHg y frecuencia cardíaca de 104 latidos por minuto, por lo que se requirió una infusión de labetalol.

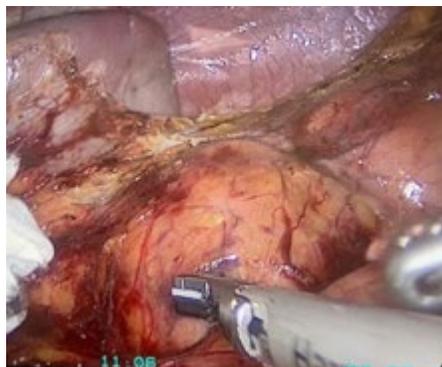


**Figura 1.** Posición del paciente en cirugía. Abordaje laparoscópico transabdominal, decúbito lateral izquierdo.

**Fuente:** elaboración propia.

Se logró hacer la resección completa de la lesión, sin complicaciones (figura 2). El paciente requirió en el posoperatorio inmediato soporte

vasopresor a dosis bajas con noradrenalina, el cual se desmontó durante las primeras 6 horas del postoperatorio.



**Figura 2.** Lesión suprarrenal izquierda, sin compromiso de estructuras vecinas.

**Fuente:** elaboración propia.

El paciente presenta una evolución clínica satisfactoria, con control de las cifras tensionales y sin requerimiento de medicamentos antihipertensivos. Se da de alta al tercer día del posoperatorio. Se obtiene el resultado de la patología en la que se reporta feocromocitoma.

## Discusión

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen es un desorden neurocutáneo autosómico dominante que afecta 1:3000 personas en el mundo (4). El diagnóstico de NF1 se logra con la historia clínica y el examen físico; se deben tener dos o más de los siguientes síntomas: seis o más manchas de color café con leche (de cierto tamaño basado en estado puberal), nódulos de Lisch (hamartomas benignos en el iris), dos o más neurofibromas cutáneos, uno o más neurofibromas plexiformes, efélides en axilas o ingle, glioma del nervio óptico, displasia de esfenoides, adelgazamiento cortical de huesos largos y un pariente en primer grado de consanguinidad con NF1 (1). El diagnóstico genético es complejo y no se recomienda un diagnóstico de rutina (5).

Los pacientes con NF1 con hipertensión arterial mayores de 30 años o gestantes se deben tamizar para feocromocitoma. La edad promedio de presentación es de 42 años, en nuestro paciente se realizó la búsqueda del feocromocitoma cuando ya llevaba 4 meses sintomático. Usualmente, el tamaño del tumor es menor que en la población general por su identificación temprana y 10 % de estos son bilaterales (6).

Aproximadamente, el 80 % de los pacientes con NF1 y feocromocitoma son sintomáticos, la tríada clásica de síntomas incluye: cefalea, palpitaciones y diaforesis (3). También, se puede presentar ansiedad, taquicardia, síncope, náuseas, dolor abdominal, hiperglicemia, empeoramiento de la diabetes, hipertensión arterial de difícil control (2); en su mayoría son síntomas presentados por el paciente reportado.

El manejo del feocromocitoma es la resección quirúrgica, de elección el abordaje retroperitoneal mínimamente invasivo o transabdominal (7). La tasa de mortalidad en pacientes no controlados

se encuentra entre el 30 % y el 45 % por el riesgo elevado de crisis hipertensivas, arritmias malignas e insuficiencia multiorgánica intraoperatoria (7); por ello, una adecuada planeación perioperatoria es fundamental.

Para el procedimiento quirúrgico, los pacientes deben recibir bloqueo alfa por lo menos 10 días antes del procedimiento y beta bloqueadores 3 días antes. El objetivo de la presión arterial en sedente es <130/80 mmHg, evitando presión sanguínea sistólica vertical de <90 mmHg; y frecuencia cardiaca de 60–70 por minuto sentado y entre 70–80 por minuto de pie (7, 8). El paciente recibió bloqueo alfa un mes previo a la intervención porque no se lograba el manejo de las cifras tensionales con antihipertensivos inhibidores de la enzima angiotensina convertasa ni calcioantagonistas.

En el intraoperatorio, el comportamiento del paciente con feocromocitoma depende de muchos factores: estado basal, comorbilidades, adecuado bloqueo  $\alpha$  único o combinado con  $\beta$  previo a la cirugía y sucesos quirúrgicos. Todo el equipo quirúrgico debe estar preparado y en constante comunicación (7). Se deben manejar las crisis hipertensivas con medicación intravenosa como labetalol, esmolol, nitroprusiato o hidralazina en bolos. Se recomienda una ligadura temprana de la vena adrenal central para facilitar el manejo farmacológico (8).

Las crisis de catecolaminas pueden ocurrir en el intraoperatorio por estrés mecánico del tumor al ser manipulado, estrés psicológico, dolor, hipoxia, uso de medicamentos, laringoscopia, entre otros (9). Durante la cirugía, el paciente presentó importantes fluctuaciones de las cifras tensionales, con crisis hipertensivas con la manipulación del tumor, momento en que fue fundamental la coordinación entre el equipo de cirujanos y anestesia para definir el momento ideal para la aplicación de medicamentos.

El monitoreo intraoperatorio incluye la electrocardiografía, presión arterial invasiva, pulso-oximetría, temperatura, capnografía y glicemia. Durante la cirugía, una caída abrupta con rápida normalización de las cifras tensionales luego de la resección de la masa puede hablar de metástasis o lesión residual (10).

Luego del manejo quirúrgico, en el seguimiento se deben pedir estudios bioquímicos anuales para descartar recurrencias o enfermedad metastásica que puede tener latencias de hasta 20 y 40 años luego del tumor inicial (11). Aproximadamente, el 12 % de los feocromocitomas son malignos, un tumor mayor a 5 cm tiene peor supervivencia y más riesgo de malignidad (11, 12). Muchos feocromocitomas se identifican como malignos solo por el hecho de que recurren luego de una resección completa (8). La invasión local a los tejidos y órganos adyacentes también implica malignidad, la presencia de necrosis del tumor, Ki-67 mayor de 4 %, pS 100 ausente indica alto riesgo de malignidad o recurrencia (13).

### Conclusiones

En los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, luego de los 30 años de edad, se debe hacer una búsqueda activa de tumores de células cromafines. El diagnóstico se basa en imágenes y estudios bioquímicos. El manejo quirúrgico es el tratamiento de elección y se debe realizar por un grupo interdisciplinario para garantizar el adecuado control de las cifras tensionales en el perioperatorio y así evitar complicaciones.

### Contribución de los autores

Juliana Lucía Molina-Valencia: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original); Tatiana Barragán-Briceño: conceptualización, investigación, metodología; Mónica Restrepo-Moreno: investigación, escritura (revisión/corrección); Jesús Vásquez-Arango: supervisión, escritura (revisión/corrección); Juan Pablo Toro-Vásquez: supervisión, escritura (revisión/corrección).

### Declaración de fuentes de financiación

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

### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias

- [1] Fishbein L. Pheochromocytoma/paraganglioma: is this a genetic disorder? *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:104. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1184-y>
- [2] Zografos GN, Vasiliadis GK, Zagouri F, Aggeli C, Korkolis D, Voggiaki S, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. *World J Surg Oncol.* 2010; 8:14. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-8-14>
- [3] Vongsumran N, Kongkarnka S, Watanawittawas P, Manosroi W. Pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumours in an adult neurofibromatosis type 1 patient: a rare co-occurrence. *BMJ Case Rep.* 2020;13(6): e235129. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235129>
- [4] Shahait A, Odisho T, Alshare B, Alghanem LJ, Weaver D. An unusual cause of adrenal mass in neurofibromatosis type 1: malignant peripheral nerve sheath tumor. *Cureus.* 2022; 14(1): e21782. <https://doi.org/10.7759/cureus.21782>
- [5] García-Agulló DO, Iriarte-Beroiz A, Rojo-Alvarado J, Munárriz P, Forga-Llenas L. Feocromocitoma familiar asociado a neurofibromatosis tipo 1. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60(7):421-422.
- [6] Lee YH, Kwon MJ, Park JH, Jeong SJ, Kim TH, Jeong HW, et al. Neurofibromatosis type 1 with the development of pheochromocytoma and breast cancer. *Intern Med.* 2020; 59(13):1665-1669. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4148-19>
- [7] Román-González A, Padilla-Zambrano H, Vásquez Jiménez LF. Perioperative management of pheochromocytoma/paraganglioma: a comprehensive review. *Colomb J Anesthesiol.* 2021; 49(3):e958. <https://doi.org/10.5554/22562087.e958>
- [8] Henriques-Vieira I, Almeida V, Moreno C, Paiva I. An uncommon presentation of pheochromocytoma in neurofibromatosis

- type 1 and the importance of long-term follow-up. *Acta Med Port.* 2023; 36(1):55-58. <https://doi.org/10.20344/amp.16604>.
- [9] Theodosopoulou P, Nastos C, Paraskeva A. Anesthetic management of a patient with type 1 neurofibromatosis and an occult pheochromocytoma: a case report. *Braz J of Anesthesiol.* 2023; 73(5):695-698. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.045>
- [10] Pan D, Liang P, Xiao H. Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumors: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2016; 12:637-643. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4670>.
- [11] Bogusławska A, Rzepka E, Opalińska M, Sowa-Staszczak A, et al. A rare case of metastatic pheochromocytoma in the course of neurofibromatosis type 1. *Pol Arch Intern Med.* 2022; 132: 16291. <https://doi.org/10.20452/pamw.16291>
- [12] Román-González, A. Nuevos conceptos en feocromocitoma y paraganglioma en el 2017. *Revista Colomb Endocrinología Diabetes Metab.* 2017; 4(4): 19-23. <https://doi.org/10.53853/encr.4.4.148>
- [13] Zafar W, Chaucer B, Davalos F, Beenish S, Chevenon M, Nfonoyim J. Neurofibromatosis type 1 with a pheochromocytoma: A rare presentation of Von Recklinghausen disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 5(5): 309-311. <https://doi.org/10.14740/jem308w>.



# Saxenda®

Liraglutida 3.0 mg



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



*Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. Clin Pharmacol. 2021 Mar 11;13:53-60*



Información para prescribir  
el producto escaneando  
el código QR.

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

Esta información va dirigida exclusivamente a su destinatario. Su distribución u otros usos se encuentran estrictamente prohibidos. 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 - Calle 125 #19-24, piso 6 - Teléfono +57 601 314 9999 - Derechos reservados 2023. CO23SX00074

## Caso clínico

# Síndrome de quilomicronemia familiar, deficiencia del factor de maduración de lipasa

Joffre Andrés Calvopiña-Rea <sup>1</sup>, Carlos Alberto Reyes-Silva <sup>2</sup>, William Daniel Acosta-Naranjo <sup>3</sup>,  
Stefany Alexandra Baquero-Contreras <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de las Américas (UDLA), Quito, Ecuador

<sup>2</sup>Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

<sup>3</sup>Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

**Cómo citar:** Calvopiña-Rea JA, Reyes-Silva CA, Acosta-Naranjo WD, Baquero-Contreras SA. Síndrome de quilomicronemia familiar, deficiencia del factor de maduración de lipasa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e838. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.838>

Recibido: 15/Mayo/2023

Aceptado: 04/Septiembre/2023

Publicado: 01/Diciembre/2023

## Resumen

**Introducción:** el síndrome de quilomicronemia familiar se considera un trastorno autosómico recesivo, poco frecuente, que puede presentarse clínicamente desde la infancia, pero se manifiesta después de su debut a cualquier edad. Clínicamente se presenta con dolor abdominal, pancreatitis aguda recurrente, xantomas cutáneos y hepatoesplenomegalia. Por NGS su confirmación precisa que la variante encontrada siempre es bialélica; los progenitores por definición son heterocigotos para la misma variante y no presentan la enfermedad, solo portan la mutación sin presentar síntomas.

**Objetivo:** investigar la presencia de la quilomicronemia y determinar su patrón de herencia, ya sea como una forma familiar con un patrón monogénico bialélico o como una condición de naturaleza multifactorial.

**Presentación del caso:** se presenta el caso de un paciente con múltiples comorbilidades que acude por dolor abdominal e hipertrigliceridemia de etiología no filiada, al cual se le envían estudios genéticos para filiar la etiología y establecer un tratamiento adecuado.

**Discusión y conclusión:** se realiza un estudio genético de análisis molecular por secuenciación de nueva generación, identificado en homocigosis en el gen LMF1. Esta variante se caracteriza por ser patogénica. Para diagnosticar el síndrome de quilomicronemia se deben identificar variantes bialélicas no patogénicas en el complejo LPL y proteínas relacionadas. El tratamiento consiste en la restricción de grasa en la dieta para reducir la morbilidad y mortalidad, así como el seguimiento por parte de genética para el estudio de familiares con riesgo.

**Palabras clave:** quilomicronemia familiar, homocigoto, triglicéridos, dolor abdominal, variantes patogénicas, lipasa, dieta.

## Destacados

- El síndrome de quilomicronemia familiar es un trastorno autosómico recesivo extremadamente raro con una incidencia estimada de aproximadamente 1 en 300 000 habitantes en la población general. Esta prevalencia es tres veces mayor de lo que se estimaba anteriormente.
- El cuadro clínico se relaciona con dolor abdominal, xantomas cutáneos y hepatoesplenomegalia. Se pueden presentar complicaciones como pancreatitis y diabetes mellitus.
- El diagnóstico es clínico y laboratorial, y se presenta un deterioro de la eliminación de quilomicrones en el plasma y cifras de triglicéridos. El valor de corte es 10 mmol/L (880 mg/dl).
- Las pruebas genéticas moleculares identifican variantes bialélicas APOC2, APOA5, LMF-1, GPIIIBP-1.
- Las terapias de silenciamiento génico son los oligonucleótidos anti Apo CIII Volanesorsen y en un futuro Olezarsen.

 **Correspondencia:** Joffre Andrés Calvopiña Rea, QGP2+6GM, Av. Gran Colombia, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador. Correo-e: [andrescalvopinarea@gmail.com](mailto:andrescalvopinarea@gmail.com)

## Familial chylomicronemia syndrome, combined lipase deficiency

### Abstract

**Introduction:** Familial chylomicronemia syndrome is considered a rare autosomal recessive disorder that can clinically manifest from childhood but may occur at any age. Clinically, it presents with abdominal pain, recurrent acute pancreatitis, cutaneous xanthomas, and hepatosplenomegaly. Confirmation through NGS (Next-Generation Sequencing) is necessary to ensure that the identified variant is always biallelic. The parents, by definition, are heterozygous for the same variant and do not have the disease; they only carry the mutation without experiencing symptoms.

**Objective:** To investigate the presence of chylomicronemia and determine its inheritance pattern, whether it is a familial form with a biallelic monogenic pattern or a condition of multifactorial nature.

**Case presentation:** We present the case of a patient with multiple comorbidities who presents with abdominal pain and unexplained hypertriglyceridemia. Genetic studies are ordered to identify the etiology and establish appropriate treatment.

**Discussion and conclusion:** Genetic studies and molecular analysis are performed through next-generation sequencing, identifying homozygosity in the LMF1 gene, a variant known to be pathogenic. To diagnose chylomicronemia syndrome, nonpathogenic biallelic variants in the LPL complex and related proteins must be identified. Treatment involves dietary fat restriction to reduce morbidity and mortality, as well as genetic follow-up for studying at-risk family members.

**Keywords:** Familial Chylomicronemia, Homozygous, Triglycerides, Abdominal Pain, Pathogenic Variants, Lipase, Diet.

### Highlights

- Familial chylomicronemia syndrome is an extremely rare autosomal recessive disorder, with an estimated incidence of approximately 1 in 300,000 individuals in the general population. This prevalence is three times higher than previously estimated.
- The clinical presentation is related to abdominal pain, cutaneous xanthomas, hepatosplenomegaly, with potential complications such as pancreatitis and diabetes mellitus.
- The diagnosis is clinical and laboratory-based, showing impaired chylomicron elimination in the plasma and triglyceride levels with a cut-off value of 10 mmol/L (880 mg/dL).
- Molecular genetic testing identifies biallelic variants in APOC2, APOA5, LMF-1, and GPIHBP-1.
- Gene silencing therapies include anti-Apo CIII oligonucleotides Volanesorsen and, in the future, Olezarsen.

### Introducción

La deficiencia familiar de lipoproteína lipasa se puede presentar en pacientes adultos jóvenes. Su origen es genético, autosómico recesivo con riesgo elevado de mortalidad, se caracteriza por un acúmulo patológico de partículas ricas en triglicéridos de origen intestinal (quilomicrones) de más allá de ocho horas de la última ingesta de grasas, el cual se genera por la incapacidad primaria de lipoproteína lipasa formando cofactores y proteínas reguladoras (APO C2, APO A5, LMF1) (1).

La quilomicronemia familiar se ha convertido en un factor de riesgo para el apareamiento de pancreatitis aguda y recurrente (2). El diagnóstico debe seguir un algoritmo en el que con una sospecha clínica fundamentada en cifras de triglicéridos que al menos en dos ocasiones sean de más de 1000 mg/dl o se presente pancreatitis, dolor

abdominal recurrente y en ocasiones depósitos cutáneos (xantomas eruptivos) o retinianos (lipemia retinalis), hepatoesplenomegalia, se debe solicitar una ultra centrifugación del plasma (3). Si el índice en quilomicrones/triglicéridos en VLDL es mayor a 4,5 (hiperlipidemia tipo 1), entonces se pediría el diagnóstico genético, que al menos debe estudiar la presencia de variantes en los cinco genes citados (4). En el caso de no disponer de ultracentrífuga se podría solicitar la genética con los mismos condicionantes y un test de Havel con suero claro y sobrenadante cremoso (5). En caso de encontrar una sospecha clínica razonable y un diagnóstico genético dudoso, es mandatario medir la actividad post heparina y la masa de la lipoproteína lipasa (6). El estudio de secuenciación de nueva generación (NGS) se ha convertido en el estándar habitual de diagnóstico definitivo (7).

En el caso de una genética negativa (no bialélica en los cinco genes mayores) y una actividad de lipoproteína lipasa muy disminuida o ausente, se deben solicitar paneles de autoanticuerpos para descartar una quilomicronemia autoinmune (los más estudiados son los anticuerpos (anti-LPL y anti-GPIHP1) (8). En el caso de negatividad, se debe revisar el estudio genético profundizándolo y desplegando regiones intrónicas no estudiadas mediante secuenciación de nueva generación, y en paralelo hacer un estudio de segregación familiar con los progenitores (9).

El tratamiento se centra en reducir los niveles de triglicéridos en la sangre y prevenir las diferentes complicaciones relacionadas con la enfermedad, como por ejemplo la restricción de grasa en la dieta, que es de las más importantes, y un tratamiento farmacológico con oligonucleótidos anti-Apo CIII (Volanesorsen/Olezarsen) (10).

El factor de maduración de lipoproteína lipasa tipo 1 (LMF1) es una proteína transmembrana cuya función es la maduración de la lipoproteína lipasa y de la lipasa hepática. Su afección ocurre en homocigotos, la misma que es de tipo patogénico, razón por la cual la función de la lipoproteína lipasa es nula y genera quilomicronemia (11).

## Presentación del caso

Varón de 34 años con diversas comorbilidades, hipertrigliceridemia de etiología no filiada, enfermedad renal crónica diagnosticada en el año 2012 (tabla 1), sin etiología específica, por lo que fue sometido a diálisis peritoneal por aproximadamente cinco años. En el 2019 fue receptor de donante cadavérico, al momento hiperinmunizado, acude al servicio de emergencias del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo por presentar dolor abdominal de 48 horas de evolución y de gran intensidad, localizado, de inicio, a nivel de epigastrio, con irradiación en hemicinturón, por lo que clínicamente se sospecha en pancreatitis. Se decide su ingreso

al servicio de medicina interna. Se indica la administración de bomba de insulina, obteniendo mejoría en los resultados laboratoriales (tabla 2). Por lo anterior, fue valorado por el servicio de endocrinología por lo que se presume que la hipertrigliceridemia es de origen primario calculando la escala de Moulin para el diagnóstico de síndrome de quilomicronemia familiar con un puntaje más de 10.

Se indica una dieta hiperproteica, hipocarbónica e hipocalórica de 2250 kilocalorías: 112,5 gramos de proteínas, 298 gramos de carbohidratos, 67 gramos de grasa fraccionada en cinco tiempos de comida.

En el examen físico el paciente estaba consciente y orientado en espacio y tiempo; es una persona, en relación a las medidas antropométricas, con un índice de masa corporal de 27,3 kg (sobrepeso); el tórax está en simetría; en cuanto al examen cardiovascular: corazón rítmico, no se ausculta la presencia de soplos ni se evidencia edema a nivel de miembros inferiores. Se ha realizado un seguimiento multidisciplinario por las especialidades de endocrinología, genética, nefrología, cardiología y nutrición. Se solicitaron exámenes complementarios.

El análisis laboratorial previo al trasplante renal muestra la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, lo que sugiere la necesidad de una gestión adecuada en el manejo de lípidos con la disfunción renal.

## Perfil bioquímico

Estos resultados muestran una situación preocupante con niveles extremadamente altos de triglicéridos, lo que indica un alto riesgo cardiovascular y la necesidad de intervención inmediata y multidisciplinaria con el servicio de endocrinología y genética.

En la tabla 2 se muestra el control laboratorial durante la hospitalización del paciente por alto riesgo de complicaciones, como pancreatitis.

**Tabla 1.** Perfil bioquímico previo al trasplante

| Fecha      | Examen        | Resultado    |
|------------|---------------|--------------|
| 16/12/2012 | Colesterol    | 271 mg/dl    |
| 16/12/2012 | Ácido úrico   | 5,80 mg/dl   |
| 16/12/2012 | Glucosa       | 79 mg/dl     |
| 16/12/2012 | Triglicéridos | 1235,0 mg/dl |
| 16/12/2012 | Calcio        | 9,73 mg /dl  |
| 16/12/2012 | Amilasa       | 126 u/l      |
| 16/12/2012 | Urea          | 75,10 mg/dl  |
| 16/12/2012 | Creatinina    | 3,02 mg/dl   |

**Fuente:** elaboración propia, tomada de historia clínica HEEE.

**Tabla 2.** Perfil bioquímico de control en hospitalización

| Fecha      | Examen        | Resultado    |
|------------|---------------|--------------|
| 05/12/2021 | Amilasa       | 100 U/L      |
| 05/12/2021 | Lipasa        | 70 U/L       |
| 05/12/2021 | Glucosa       | 60 Mg/ DI    |
| 05/12/2021 | Urea          | 23 Mg/DI     |
| 05/12/2021 | Creatinina    | 0,95 Mg/DI   |
| 05/12/2021 | Colesterol    | 324 Mg /DI   |
| 05/12/2021 | HDL           | 20,8 Mg/DI   |
| 05/12/2021 | Trigliceridos | 1412 Mg / DI |

**Fuente:** elaboración propia, tomada de historia clínica HEEE.

## Análisis

Los estudios de laboratorio revelan niveles altos de triglicéridos de 3119,6 mg/dl, colesterol total de 429,4, mg/dl, colesterol HDL 19,1

mg/ dl (tabla 3), razón por la cual se considera la necesidad de hospitalización ante posibles complicaciones.

**Tabla 3.** Perfil bioquímico ingresado al servicio de emergencia

| Fecha      | Examen        | Resultado     |
|------------|---------------|---------------|
| 01/11/2021 | Amilasa       | 130 U/L       |
| 01/11/2021 | Lipasa        | 128 U/L       |
| 01/11/2021 | Glucosa       | 94,8 Mg/Dl    |
| 01/11/2021 | Urea          | 49 Mg/Dl      |
| 01/11/2021 | Creatinina    | 0,4 Mg/Dl     |
| 01/11/2021 | Colesterol    | 429,40 Mg/Dl  |
| 01/11/2021 | Hdl           | 19,10 Mg/Dl   |
| 01/11/2021 | Triglicéridos | 3119,60 Mg/Dl |

**Fuente:** elaboración propia, tomada de historia clínica HEEE.

Se prescribe el uso de bomba de insulina por alto riesgo de pancreatitis. Además, se solicitan exámenes de control, en los cuales se evidencia una disminución en los valores de triglicéridos a 1412 mg/dl posterior al tratamiento en hospitalización. Por el riesgo cardiovascular presente se realizó un ecocardiograma, el cual reporta hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

Se recibe el reporte de estudio molecular (figura 1) por secuenciación de nueva generación en el que se investigaron variantes potencialmente patogénicas en los genes APOA5, APOC2 GPIIB1, LMF1, LPL; no se promueve cambio de aminoácidos en la posición 299 variante sinónima, el cambio de base está altamente conservado entre las diferentes especies biológicas y los predictores *in silico* de patogenicidad sugieren que la variante sea potencialmente deletérea. Adicionalmente, esta sustitución ocurre en la última base del exón, posición generalmente importante para el correcto procesamiento

del ARNm. Esta variante se encuentra ausente entre cerca de 122 000 individuos de bancos poblacionales y ya fue previamente descrita en una única ocasión asociada al cuadro de hipertrigliceridemia grave.

De igual modo, fue identificada en heterocigosis compuesta en *Mendelics Análise Genômica* en dos pacientes con sospecha de quilomicronemia familiar. La combinación del mecanismo molecular, las características de la región en donde se encuentran y la correlación de este gen con los síntomas clínicos indican que esta variante es probablemente patogénica.

Las variantes patogénicas en homocigosis o en heterocigosis compuesta en el gen LMF1 causan deficiencia de lipasa combinada: (OMI-246650), la cual está caracterizada por una deficiencia mixta de lipasa lipoproteica y lipasa triglicéridil hepática, y cursa clínicamente con hipertrigliceridemia grave y pancreatitis recurrente.

Resumen clínico: Hipertrigliceridemia  
 Tipo de muestra: ADN extraído de SWAB bucal enviado al laboratorio.  
 Entrada al laboratorio: 08/03/2022  
 Liberación del resultado: 23/03/2022

### Examen: Panel de Síndrome Quilomicronemia Familiar (SQF) - Ecuador

**Resultado**

Diagnóstico: Deficiencia de lipasa combinada (OMIM # 246650)

| Gen  | Posición      | Variación | Consecuencia              | Copias                    |
|------|---------------|-----------|---------------------------|---------------------------|
| LMF1 | chr16:879.570 | C > T     | p.Gln299= ENST00000262301 | Homocigosis<br>(2 copias) |

**Figura 1.** Examen genético de diagnóstico de deficiencia de lipasa combinada

**Fuente:** elaboración propia, tomada de historia clínica HEEE.

## Discusión

Se presenta un paciente con comorbilidades, ingresado desde el servicio de emergencia debido a un dolor abdominal intenso. Los resultados de los paraclínicos revelaron niveles elevados de triglicéridos, de 3119 mg/dl, lo cual indica la presencia de hipertrigliceridemia grave. Como medida inicial para prevenir complicaciones como la pancreatitis, se inició el tratamiento con una bomba de insulina.

Existe una sospecha de síndrome de quilomicronemia familiar (FCS, por sus siglas en inglés). Con el objetivo de confirmar el diagnóstico, se realizó un estudio genético mediante la técnica de secuenciación de nueva generación (NGS). Mediante este análisis, se identificó una variante patogénica en homocigosis en el gen LMF1, la cual es conocida por ser causante de deficiencia de lipasa combinada, característica del síndrome de quilomicronemia familiar.

Es importante destacar que el diagnóstico de esta enfermedad se establece mediante la identificación de variantes genéticas bialélicas a través de pruebas de genética molecular, como la secuenciación de nueva generación.

En cuanto al manejo y tratamiento, es crucial mantener los niveles de triglicéridos por debajo de pro mg/dl para prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas. El objetivo deseado es alcanzar

cifras de triglicéridos inferiores a 1000 mg/dl. El éxito del tratamiento radica en la aceptación y el cumplimiento del paciente para seguir una dieta basada en la restricción de grasas, lo que ayuda a prevenir complicaciones, principalmente la pancreatitis aguda recurrente para reducir el riesgo de diabetes mellitus; en estos casos, es secundario a pancreatitis de repetición que afecte o pueda necrosar la cola del páncreas.

## Conclusiones

El algoritmo diagnóstico desempeña un papel crucial en el abordaje de pacientes con hipertrigliceridemia severa, ya que permite distinguir entre dos entidades clínicas importantes: la quilomicronemia familiar y la hipertrigliceridemia multifactorial. Esta distinción es esencial, ya que el manejo de ambas condiciones difiere sustancialmente. En el caso de la quilomicronemia familiar, caracterizada por una deficiencia de lipoproteína lipasa (LPL) debido a variantes bialélicas patogénicas, existe un alto riesgo de pancreatitis aguda recurrente; por lo tanto, el diagnóstico temprano y preciso es crucial para implementar estrategias de tratamiento adecuadas, que incluyen una dieta restringida en grasas y en algunos casos el uso de medicamentos hipolipemiantes bajo supervisión médica. La prevención de la pancreatitis aguda recurrente

es una prioridad, ya que esta complicación puede tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y conlleva riesgos para la salud a largo plazo.

Las variantes bialélicas patogénicas en el gen LMF1 pueden impedir la adecuada maduración de la lipoproteína lipasa (LPL), lo que resulta en un descenso significativo en su actividad. Como resultado de esta deficiencia funcional de la LPL, la capacidad del organismo para hidrolizar los triglicéridos transportados en quilomicrones y otras lipoproteínas ricas en triglicéridos se ve afectada negativamente.

Se debe sospechar de deficiencia familiar de lipoproteína lipasa en personas jóvenes que presentan un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal, pancreatitis aguda recurrente, xantomas cutáneos eruptivos, hepatoesplenomegalia y concentraciones plasmáticas de triglicéridos superiores a 880 mg/dl.

El tratamiento es mantener la restricción de grasas en la dieta con la finalidad de llegar a cifras de triglicéridos menores a 1000 mg/dl. Se propone emplear como tratamiento farmacológico el uso de Volanesorsen, un oligonucleótido antisentido (ASO) anti APO CIII permitiendo el aclaramiento de los quilomicrones por vía independiente de la lipoproteína lipasa.

Es apropiado evaluar a los hermanos mediante análisis de triglicéridos en ayunas; sin embargo, es normal lo que ocurre en la mayoría de los casos por el patrón mendeliano autosómico recesivo. Por lo tanto, ningún estudio adicional será necesario.

### Contribución de los autores

Joffre Andrés Calvopiña Rea: supervisión, conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión/edición); Carlos Alberto Reyes Silva: análisis formal, escritura (borrador original), escritura (revisión/edición), validación; William Daniel Acosta Naranjo: metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión/edición); Stefany Alexandra Baquero Contreras: curación de datos, escritura (borrador original), escritura (revisión/edición).

### Declaración de fuentes de financiación

El estudio es autofinanciado. Ningún autor ha recibido de algún patrocinador recursos monetarios relacionados con la investigación.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés y todos los autores están de acuerdo con su publicación.

### Implicaciones éticas

Los autores cuentan con los respectivos consentimientos informados para poder usar y publicar la información que describe este caso.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en Quito, Ecuador, y al paciente que aceptó ser parte del estudio.

### Referencias

- [1] Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 12, 1999 [updated 2017 Jun 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301485/>
- [2] Dayar E, Pechanova O. Targeted strategy in lipid-lowering therapy. *Biomedicines*. 2022;10(5):1090. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051090>
- [3] Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL. Quilomiconemia familiar y quilomiconemia multifactorial. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(2):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.011>
- [4] Garay-García KJ, Chong-Menendez RJ, Nogueira JP, Piedra-Andrade JS. Síndrome de quilomiconemia familiar: primer caso reportado en Ecuador. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34(6):326–329. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.08.002>

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

- [5] Witztum JL, Gaudet D, Arca M, Jones A, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. *J Clin Lipidol.* 2023;17(3):342–355. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.03.007>
- [6] Lahoz C, Mostaza JM. Hipertrigliceridemia familiar/hipertrigliceridemia poligénica. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(2):37–42. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.014>
- [7] Araujo MB, Eiberman G, Etcheverry N, Pacheco G. Síndrome de quilomicronemia familiar: experiencia pediátrica en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(3):e123–e127. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.e123>
- [8] Molina-de Salazar DI, Villar-Moya R, Villar-Henríquez M, Murillo-Aranguren MC. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Rev Colomb Cardiol.* 2021;28(3):274–283. <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M21000053>
- [9] Colaço I, Araújo F, Aguiar P, Cruz D, Bourbon M, Sequeira Duarte J, et al. Síndrome de quilomicronemia familiar: algoritmo diagnóstico. *RPMI.* 2021;28(4):369–377. <https://doi.org/10.24950/rspmi.r.92.4.2021>
- [10] Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendevil CO. Quilomicronemia familiar. *Medicina* 2020;80(4):348.358. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802020000600348](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000600348)
- [11] van Hoek M, Dallinga-Thie GM, Steyerberg EW, Sijbrands EJGG. Diagnostic value of post-heparin lipase testing in detecting common genetic variants in the LPL and LIPC genes. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(11):1386–1393. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.61>



Marca más prescrita  
en Colombia\*

LA MEJOR  
VERSIÓN

# PreDial<sup>®</sup> Lex

Metformina de liberación extendida

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



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



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

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

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

Página del residente

## Niveles de interleucina-17 e interleucina-33 en plasma y orina de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética

José Santiago Cortés-Guzmán  <sup>1,2</sup>, Juan Sebastián Suárez-Cano <sup>1</sup>, Carlos F. Narváez <sup>1</sup>,  
Alejandro Pinzón-Tovar <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Surcolombiana, Neiva, (Huila), Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, (Huila), Colombia

**Cómo citar:** Cortés Guzmán JS, Suárez Cano JS, Narváez CF, Pinzón Tovar A. Niveles de interleucina-17 e interleucina-33 en plasma y orina de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e801. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.801>

Recibido: 04/Marzo/2023

Aceptado: 04/Junio/2023

Publicado: 29/Noviembre/2023

### Resumen

**Contexto:** la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad prevalente que puede comprometer cualquier órgano. La enfermedad renal diabética (ERD) es una de las complicaciones de la DM2.

**Objetivo:** conocer las características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio clínico y biomarcadores interleucina (IL)-17 e IL-33 en plasma y orina de nuestra población con DM2 y ERD, y encontrar si hay diferencias al comparar con pacientes sin ERD y sin DM2.

**Metodología:** en este estudio de corte transversal los datos se obtuvieron de las historias clínicas. Se midieron las IL-17 e IL-33 en plasma y orina mediante kits comerciales de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas.

**Resultados:** se incluyeron 62 pacientes con DM2, 23 pacientes con ERD, 39 pacientes sin ERD y 29 pacientes sin DM2. Aquellos con DM2 tienen mayores niveles en orina de IL-17 comparado con los que no tienen DM2 ( $p < 0.001$ ). Los pacientes sin ERD presentan mayores niveles de IL-33 en plasma comparado con los que padecen ERD ( $p = 0.0046$ ). En los pacientes con DM2 existe correlación positiva entre los niveles de IL-17 e IL-33 en orina. Los niveles de IL-33 en plasma presentaron un área bajo la curva de 0.74 para diferenciar entre pacientes con ERD y sin ERD.

**Conclusiones:** los niveles de IL-17 en orina son mayores en pacientes con DM2. Los niveles de IL-33 en plasma son mayores en pacientes sin ERD. El nivel de IL-33 en plasma podría ser útil para diferenciar casos de ERD.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, enfermedades renales, biomarcadores, citocinas, plasma, orina.

### Destacados

- La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando rápidamente en todo el mundo y se estima que para el año 2035 habrá aproximadamente 590 millones de personas con DM2.
- La detección temprana y la corrección de los factores de riesgo modificables, junto con el uso potencial de los biomarcadores interleucina (IL)-17 e IL-33, podrían ayudar en la detección temprana de la ERD y reducir la tasa de deterioro de la función renal.
- El presente estudio nacional evaluó los niveles de IL-17 e IL-33 en pacientes con enfermedad renal diabética (ERD), sin ERD y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se encontró que los pacientes con DM2 presentan niveles elevados de IL-17 en la orina, mientras que los pacientes sin ERD tienen niveles más altos de IL-33 en plasma.
- Los niveles de IL-33 en plasma pueden ser útiles para diferenciar casos de ERD.

 **Correspondencia:** José Santiago Cortés Guzmán, calle 9 # 14-02, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva (Huila), Colombia. Correo-e: [jsancg@gmail.com](mailto:jsancg@gmail.com)

# Levels of interleukin-17 and interleukin-33 in plasma and urine of patients with type 2 Diabetes Mellitus and diabetic kidney disease

## Abstract

**Context:** Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a prevalent disease that can affect various organs. Diabetic kidney disease (DKD) is one of the complications of DM2.

**Objective:** To understand the sociodemographic and clinical characteristics, clinical laboratory findings, and interleukin (IL)-17 and IL-33 biomarkers in plasma and urine of our population with DM2 and DKD, and to determine if there are differences compared to patients without DKD and without DM2.

**Methodology:** This cross-sectional study obtained data from medical records. IL-17 and IL-33 levels in plasma and urine were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits.

**Results:** The study included 62 patients with DM2: 23 patients with DKD, 39 patients without DKD, and 29 patients without DM2. Patients with DM2 had higher levels of IL-17 in urine compared to patients without DM2 ( $p < 0.001$ ). Patients without DKD had higher levels of IL-33 in plasma compared to patients with DKD ( $p = 0.0046$ ). In patients with DM2, there was a positive correlation between IL-17 and IL-33 levels in urine. The plasma levels of IL-33 had an area under the curve of 0.74 in distinguishing between patients with and without DKD.

**Conclusions:** IL-17 levels in urine are higher in patients with DM2. IL-33 levels in plasma are higher in patients without DKD. The level of IL-33 in plasma could be useful in differentiating cases of DKD.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Kidney Diseases, Biomarkers, Cytokines, Plasma, Urine.

## Highlights

- The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is rapidly increasing worldwide, with an estimated 590 million people having DM2 by the year 2035.
- Early detection and correction of modifiable risk factors, along with the potential use of biomarkers interleukin (IL)-17 and IL-33, could aid in the early detection of DKD and reduce the rate of renal function deterioration.
- This national study assessed the levels of IL-17 and IL-33 in patients with Diabetic Kidney Disease (DKD), without DKD, and without type 2 diabetes mellitus (DM2). It was found that patients with DM2 have elevated levels of IL-17 in urine, while patients without DKD have higher levels of IL-33 in plasma.
- Plasma levels of IL-33 can be useful in differentiating cases of DKD.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando rápidamente alrededor del mundo. Se estima que para el año 2035 haya aproximadamente 590 millones de personas con DM2 en todo el mundo. Es una de las principales causas de muerte en Estados Unidos (1). Se calcula que la prevalencia de DM2 en América Latina aumentará en 250 % en los próximos 20 años (2). Los pacientes con DM2 consumen alrededor de 6 % del costo en salud en América Latina y el Caribe (2). En Colombia, cerca del 8 % de personas sufren de DM2 (3, 4). La enfermedad renal diabética (ERD) es una de las complicaciones más importantes de la diabetes, se estima que aproximadamente 20-50 % de pacientes con DM2 desarrollan ERD (5, 6). En Colombia se desconoce la incidencia, prevalencia y la mortalidad de la ERD (3) la cual es la causa

más común de enfermedad renal crónica (ERC) (1). La ERC se define como una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) persistentemente  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, albuminuria (relación albuminuria/creatinuria, ACR,  $\geq 30$  mg / g), u otros marcadores de daño renal, como hematuria o anomalías estructurales. En la mayoría de las personas, la ERC no se identifica como resultado de los síntomas, sino que suele diagnosticarse a través de pruebas de tamizaje rutinarias. La recomendación es que se haga una prueba de tamizaje anual de estimación de TFG o medición de ACR a los pacientes con DM2 desde su diagnóstico. La Sociedad Americana de Nefrología y la Fundación Nacional del Riñón sugieren estimar la TFG mediante la fórmula CKD-EPI 2021 (3, 5). Aun así, la disminución de la TFG suele detectarse en las fases moderada o grave de la ERC, por lo que los pacientes se pierden el periodo óptimo de tratamiento. La detección

precoz y la corrección de los factores de riesgo modificables pueden reducir la tasa de deterioro de la función renal.

Los biomarcadores son características que pueden reflejar un estado patológico de forma más temprana que una manifestación clínica (7). Usualmente, el biomarcador está alterado en los enfermos. Para poder clasificar a una persona como enferma o no enferma debe establecerse un punto de corte del biomarcador de modo que los pacientes con niveles de un lado del punto de corte sean enfermos y del otro sanos. Para evaluar la efectividad práctica de un biomarcador se puede usar la curva Receiver Operating Characteristic (ROC), una gráfica de sensibilidad contra 1-especificidad de cada posible punto de corte del biomarcador. El índice de Youden es el valor para punto de corte que mejor tiene balance entre sensibilidad y especificidad (8).

Hasta el momento se han identificado una serie de proteínas proinflamatorias características de la ERD, entre las que se encuentran la interleucina (IL)-17 y la IL-33, las cuales podrían tener un potencial uso en la detección temprana de ERD. Se ha propuesto que la progresión de la enfermedad renal está asociada a la activación sostenida de la vía IL-33/ST2. Por lo tanto, la vía IL-33/ST2 parece ser un importante mecanismo subyacente a la enfermedad fibrótica renal (9). Se ha descrito que la IL-17 media lesión de podocitos, expansión del mesangio y fibrosis renal dentro del desarrollo de ERD (10, 11).

Este estudio se planteó para conocer las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y niveles de IL-17 e IL-33 en nuestra población con DM2 y ERD, así como para encontrar si había diferencias en comparación con pacientes sin ERD y sin DM2. Además, se quiso indagar si existía algún grado de correlación entre los niveles de IL-17 e IL-33 y los marcadores de función renal, también si los niveles de IL-17 e IL-33 podrían tener alguna utilidad diagnóstica.

## Metodología

### Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, de corte transversal, desarrollado con los pacientes de la

consulta externa de endocrinología de un hospital de tercer nivel de Neiva, Colombia.

### Pacientes y muestras

El estudio fue aprobado según acta 010-003 del 16 de octubre de 2018 por el Comité de Ética Bioética e Investigación Local. Durante el periodo de reclutamiento, aproximadamente 1000 pacientes fueron a la consulta de endocrinología del hospital de referencia, se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia y se invitó a participar a los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP, así como también a aquellos que no tenían DM2. Los pacientes fueron divididos en grupos: los que tenían ERD fueron definidos por la presencia de diagnóstico de DM2 y alguno de los dos criterios para ERD: tasa de filtración glomerular estimada  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o relación albuminuria/creatinuria (en adelante microalbuminuria)  $\geq 30$  mg/g (5). Los demás pacientes con DM2 que no cumplieron criterios para diagnóstico de ERD fueron asignados al grupo sin ERD. Los participantes que no tenían diagnóstico de DM2 fueron asignados al grupo sin DM2. Se incluyeron todos los pacientes que firmaron el consentimiento informado y se les tomó muestra de sangre y de orina. Se excluyeron aquellos a los que no se pudo tener acceso a la historia clínica o cuyas muestras fueron mal rotuladas. Los pacientes que aceptaron participar fueron redirigidos a las instalaciones del hospital local para la toma de muestras de sangre (4-6 mL), las cuales fueron realizadas por personal calificado a través de una venopunción; las muestras se recogieron en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, Greiner bio-one North America Inc., Ref 454021H, 4238 Capital Drive, Monroe, NC 28110, USA). También, se recolectaron las muestras de orina en los frascos recomendados para tal fin. Las muestras fueron centrifugadas a 300 x g, para luego recoger el sobrenadante y almacenarlo a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la medición de IL-17 e IL-33 en el Laboratorio de Infección e Inmunidad de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana.

### Historia clínica

Se recolectó información de las historias clínicas registradas en el sistema del hospital de

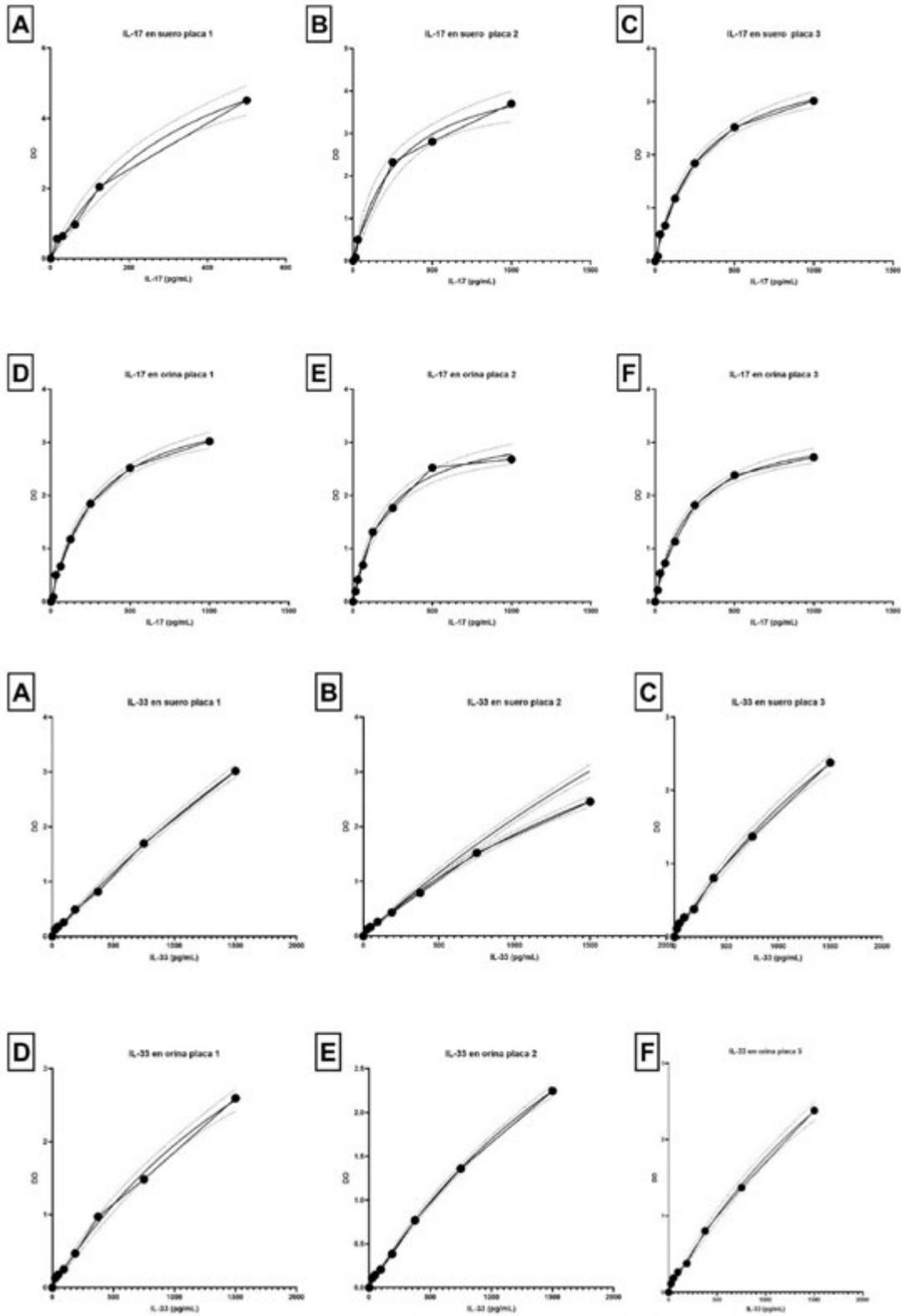
referencia. Se extrajeron datos de las variables sociodemográficas, como edad y género; también, información de variables clínicas, como peso, talla, antecedentes patológicos, tratamiento farmacológico previo, entre otros. Se recolectaron también datos sobre resultados de laboratorios registrados en la historia clínica: glucosa plasmática en ayunas (en adelante glucemia), colesterol sérico, triglicéridos séricos (TAG), colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), creatinina sérica, hemoglobina glicada (HbA1c) y microalbuminuria (o albuminuria —cuando se use el término macroalbuminuria corresponderá a los casos con niveles  $\geq 300$  mg/g—). A partir de la creatinina sérica y el género se calculó la tasa de filtración glomerular utilizando la ecuación establecida por la National Kidney Foundation (CKD-EPI 2021).

### Medición de IL-17 e IL-33

Para la detección de IL-17 e IL-33 en plasma y orina por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA, por sus siglas en inglés) se emplearon el kit de ELISA (R&D Human IL-17 DuoSet ELISA, Cat: DYDY317 y R&D Human IL-33 DuoSet ELISA Cat: 3625B, McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, USA), comercialmente disponibles, siguiendo las recomendaciones del fabricante. En placas de 96 pozos se adicionó el anticuerpo de captura. Luego de bloquear la placa, se adicionaron 100  $\mu$ l de la muestra pura de plasma/orina en duplicado; posteriormente, se agregó el anticuerpo de captura y, en pasos sucesivos, los reactivos del sistema de revelado. Para los experimentos de IL-17 se usó como anticuerpo de captura un anti-IL-17-humana de ratón y como anticuerpo de detección se usó un anti-IL-17-humana biotinilado de cabra, y, para los experimentos de IL-33, se utilizó como anticuerpo de captura un anti-IL-33-humana de cabra y como anticuerpo de detección se utilizó un anti-IL-33-humana biotinilado de conejo. Como sistema de revelado se utilizó una solución sustrato que mezcla peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y Tetrametilbencidina (TMB) en proporción 1:1, la cual se dejó actuar a temperatura ambiente, hasta que la intensidad de color de la dilución final de la curva estándar fuera dos veces la intensidad

del control negativo (solución diluyente). Se detuvo la reacción con ácido sulfúrico con concentración 2 N y, finalmente, la placa fue leída en espectrofotómetro Multiskan FC (Thermo) a 450 nm. Los resultados de densidades ópticas se corrigieron restando el promedio del blanco de cada experimento. La concentraciones de IL-17 e IL-33 fueron calculadas a partir de la interpolación a una la curva estándar con modelo de hipérbola, con 5–7 puntos de referencia empleando para ello el software GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Prism, La Jolla, CA). La concentración inferior en la curva estándar del kit de la IL-17 era de 15.6 pg/mL y del kit de la IL-33 de 23.4 pg/mL. Los valores inferiores a estos fueron extrapolados según la curva estándar. Se incluyeron todos los experimentos en los que la variabilidad entre duplicados fue  $< 10\%$  y el  $r^2$  de las curvas estándar fue  $> 99\%$  para asegurar la mayor precisión de los datos (Suplementaria 1). La extrapolación es un método que ofrece menor error que la imputación para reemplazar datos inferiores a los de la sensibilidad de un ensayo (12). Los valores extrapolados que estuvieron entre 0 y 0.05 pg/mL se muestran como  $< 0.05$ .

Los datos obtenidos de los pacientes a partir de las historias clínicas y los niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina medidos por ELISA fueron registrados en una base de datos en Microsoft® Excel® para Office 365 MSO versión 16.0.10730.202064 32 bits (Microsoft Headquarters One Microsoft Way Redmond, WA 98052) y, posteriormente, analizados con el software estadístico GraphPad Prism versión 9.5.0 (GraphPad Software 2365 Northside Dr. Suite 560 San Diego, CA 92108). Se realizó una prueba de normalidad de Kolmogórov–Smirnov. Los datos son expresados como mediana (mínimo–máximo) para las variables continuas y como frecuencia y proporciones para las variables categóricas. Las diferencias entre dos grupos, para las variables cuantitativas, fueron analizadas usando la prueba U de Mann–Whitney (MW) para las variables con distribución no normal. Para la comparación entre más de dos grupos se usó la prueba de Kruskal–Wallis (KW) para las variables con distribución no normal. Si la prueba de KW mostraba diferencias significativas estadísticamente, se aplicó la prueba de Dunn para comparaciones múltiples entre las



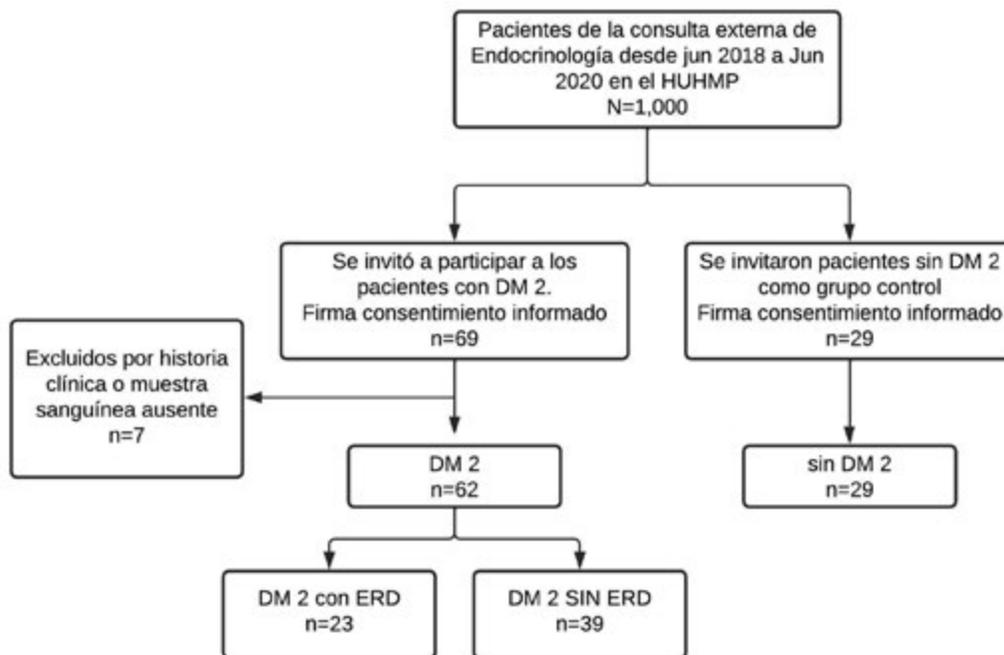
Suplementaria 1. Curvas estándar de IL-17 e IL-33.

Fuente: elaboración propia.

posibles parejas. Para las variables categóricas se usaron las pruebas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher según fue pertinente. Se realizó un análisis de correlación mediante prueba de rho de Spearman entre las variables de función renal y niveles de IL. Como análisis exploratorio, por análisis Receiver Operating Characteristics (ROC) y cálculo del índice de Youden, se identificó el punto de corte óptimo para distinguir entre los grupos ERD y sin ERD mediante los niveles de IL-33 en plasma. De la curva ROC se expresa el área bajo la curva (AUC) (CI). Las variables con *missing data* > 30 % fueron excluidas del análisis. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

Desde junio de 2018 a junio de 2020 se invitó a los pacientes de la consulta de endocrinología del HUHMP a participar en el estudio (N=1,000). Durante el periodo de reclutamiento, 69 pacientes con DM2 y 29 sin DM2 aceptaron participar. Todos los participantes firmaron el formato de consentimiento informado. De los pacientes con DM2 se excluyeron 7 por imposibilidad de acceder a la historia clínica por motivos técnicos o por pérdida en las muestras de sangre y orina. Se incluyeron finalmente 62 pacientes con DM2, los cuales se clasificaron en pacientes con ERD (n=23) y sin ERD (n=39) (figura 1).



**Figura 1.** Flujograma del estudio. HUHMP: Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ERD: enfermedad renal diabética.

**Fuente:** elaboración propia.

### Características sociodemográficas

En la Tabla 1 se encuentran las características sociodemográficas de los participantes. En el grupo sin DM2 había mayor proporción de

participantes femeninas que en los grupos de pacientes con DM2. La edad de los pacientes con ERD ( $p < 0.0001$ ) y sin ERD ( $p=0.0281$ ) fue mayor que la edad de los pacientes sin DM2.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas

| Variable                      | DM2, n = 62 |            |                 |         | sin DM2, n = 29 |           | p       |
|-------------------------------|-------------|------------|-----------------|---------|-----------------|-----------|---------|
|                               | ERD, n = 23 |            | sin ERD, n = 39 |         |                 |           |         |
| Género, Femenino <sup>o</sup> | 14          | 60.87      | 23              | 58.97   | 28              | 96.55     | 0.0014* |
| Edad, años <sup>†</sup>       | 64          | 36–86      | 57              | 34–80   | 51              | 22–75     | 0.0001* |
| Peso, Kg <sup>†</sup>         | 68          | 51–112     | 75              | 45–122  | 69              | 41–107    | 0.4959  |
| Talla, Cm <sup>†</sup>        | 158         | 143–173    | 159             | 148–180 | 157             | 152–163   | 0.4695  |
| IMC, Kg/m2 <sup>†</sup>       | 27.27       | 19.68–45.2 | 27.94           | 20–42.6 | 31.4            | 23.2–40.2 | 0.2501  |

<sup>o</sup>Se expresan: frecuencia, porcentaje; el valor de p corresponde a la prueba de Chi cuadrado.

<sup>†</sup> se expresan: mediana, mínimo–máximo; el valor de p corresponde a la prueba de Kruskal–Wallis. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ERD: enfermedad renal diabética. IMC: índice de masa corporal.

**Fuente:** elaboración propia.

### Comorbilidades

La comorbilidad más frecuente en pacientes con DM2 con ERD (n=14, 60 %) y sin ERD (n=25, 64 %) fue la hipertensión arterial; en el grupo de ERD, las siguientes comorbilidades más frecuentes fueron el hipotiroidismo (n=6, 26 %), la insuficiencia cardiaca (n=4, 17 %), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=2, 8 %), la enfermedad cerebrovascular (n=2, 8 %), la osteoporosis (n=1, 4 %) y el hipertiroidismo (n=1, 4 %). En el grupo de pacientes sin ERD, luego de la hipertensión, las más frecuentes fueron: el hipotiroidismo (n=10, 25 %), la enfermedad cerebrovascular (n=4, 10 %), la osteoporosis (n=4, 10 %) y el hipertiroidismo (n=4, 10 %). No se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre las frecuencias excepto en la frecuencia

de insuficiencia cardiaca congestiva, que fue mayor en el grupo ERD ( $p=0.0159$ ). La variable de tiempo desde el diagnóstico de diabetes fue excluida del análisis por su alto *missing data*.

### Características paraclínicas

Las características de los hallazgos de laboratorio de los grupos se muestran en la tabla 2. Se encontraron diferencias significativas entre los niveles de glucemia del grupo no DM comparado con los pacientes con ERD y sin ERD. Otras diferencias identificadas fueron un menor valor de creatinina sérica de los pacientes sin DM2 comparados con el grupo con ERD ( $p=0.0277$ ). Solo cinco de los pacientes ERD fueron clasificados así por su TFG, los demás se asignaron a este grupo por su nivel de microalbuminuria.

**Tabla 2.** Características paraclínicas

| Paraclínico <sup>°</sup>         | DM2, n = 62 |          |                 |          | sin DM2, n = 29 |         | p                      |
|----------------------------------|-------------|----------|-----------------|----------|-----------------|---------|------------------------|
|                                  | ERD, n = 23 |          | sin ERD, n = 39 |          |                 |         |                        |
| COLT, mg/dL                      | 170         | 116-299  | 195             | 106-283  | 180             | 135-322 | 0.2551                 |
| TAG, mg/dL                       | 154         | 103-625  | 157             | 57-485   | 134             | 66-444  | 0.3689                 |
| LDL, mg/dL                       | 82          | 33.8-219 | 105             | 43-176   | 111             | 61-197  | 0.2327                 |
| HDL, mg/dL                       | 38          | 27-60    | 40              | 29-93    | 49              | 25-68   | 0.0946                 |
| Glucemia, mg/dL                  | 140         | 88-355   | 147             | 88-437   | 90              | 69-111  | <0.0001*               |
| HBA1c, %                         | 8.2         | 6-12.3   | 8.4             | 5.8-15   | N.A.            |         | 0.6297 <sup>°°</sup>   |
| SCr, mg/dL                       | 0.8         | 0.4-2.7  | 0.8             | 0.4-1.37 | 0.7             | 0.4-1.1 | 0.0319*                |
| MiAlb, mg/g                      | 61          | 8.2-434  | 4.8             | 0-18     | N.A.            |         | <0.0001* <sup>°°</sup> |
| TFG, 1.73 m <sup>2</sup> /mL/min | 93.4        | 24-123   | 103             | 66-122   | 104             | 58-126  | 0.1065                 |

<sup>°</sup>se expresan: mediana, mínimo-máximo.

DM2: diabetes mellitus tipo 2. ERD: enfermedad renal diabética. COLT: colesterol total. TAG: triglicéridos. LDL: colesterol de baja densidad. HDL: colesterol de alta densidad. HBA1c: hemoglobina glicada. SCr: creatinina en plasma. MiAlb: microalbuminuria. TFG: tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI 2021. El valor de p corresponde a la prueba de Kruskal-Wallis.

<sup>°°</sup>el valor de p corresponde a la prueba U de Mann-Whitney.

**Fuente:** elaboración propia.

## Medicamentos

En orden, los medicamentos y grupos de medicamentos que recibían con mayor frecuencia los pacientes con ERD fueron: insulina basal (n=16, 69 %), metformina (n=13, 56 %), estatinas (n=11, 47 %), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)/antagonistas del receptor de angiotensina-2 (ARA-2) (n=11, 47 %), ácido acetil salicílico (n=10, 43 %), calcio-antagonistas (n=6, 26 %), análogos del Glucagon-Like-Peptide-1 (aGLP-1) (n=5, 21 %), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) (n=2, 8 %), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT-2) (n=2, 8 %) y diuréticos (n=1, 4 %). No se encontraron diferencias significativas de la frecuencia de uso medicamentos entre los grupos sin ERD y con ERD.

## Niveles de interleucinas-17 y 33 en plasma y orina

La tabla 3 muestra los valores de los niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina. También se muestra el número de pacientes que tuvieron niveles detectables de cada IL en plasma y orina. No se encontró ninguna diferencia respecto a los niveles de IL-17 en plasma ni en la frecuencia de pacientes con niveles detectables (figura 2, A y B).

Sobre los niveles de IL-17 en orina, los niveles de los pacientes con ERD y sin ERD fueron mayores comparados con los valores de los pacientes sin DM2 (figura 2, C); no hubo diferencias en cuanto al número de pacientes con niveles detectables

**Tabla 3.** Niveles de interleucinas 17 y 33 en plasma y orina

| Interleucinas           | DM2, n = 62 |       |                 |       |             | sin DM2, n = 29 |             | p                    |
|-------------------------|-------------|-------|-----------------|-------|-------------|-----------------|-------------|----------------------|
|                         | ERD, n = 23 |       | sin ERD, n = 39 |       |             |                 |             |                      |
| IL-17 (pg/mL) en plasma | Me, Mín-Máx | 0.06  | <0.05-0.22      | <0.05 | <0.05-1.02  | <0.05           | <0.05-1.39  | 0.9343 <sup>·</sup>  |
|                         | n, %¶       | 15    | 65.22           | 23    | 58.97       | 16              | 55.17       | 0.7633 <sup>¤</sup>  |
| IL-17 (pg/mL) en orina  | Me, Mín-Máx | 1     | 0.39-1.42       | 1.00  | <0.05-2.88  | 0.47            | <0.05-1.01  | <0.0001 <sup>·</sup> |
|                         | n, %¶       | 23    | 100             | 37    | 94.87       | 26              | 89.65       | 0.2643 <sup>¤</sup>  |
| IL-33 (pg/mL) en plasma | Me, Mín-Máx | <0.05 | <0.05-12.83     | 1.59  | <0.05-30.36 | 1.85            | <0.05-29.43 | 0.0055 <sup>·</sup>  |
|                         | n, %¶       | 8     | 34.78           | 31    | 79.48       | 18              | 62.07       | 0.0021 <sup>¤</sup>  |
| IL-33 (pg/mL) en orina  | Me, Mín-Máx | 18.07 | 12.16-26.63     | 20.21 | <0.05-33.15 | 19.54           | <0.05-34.87 | 0.3060 <sup>·</sup>  |
|                         | n, %¶       | 23    | 100             | 38    | 97.41       | 28              | 96.55       | 0.6865 <sup>¤</sup>  |

IL: interleucina. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ERD: enfermedad renal diabética. Me: Mediana. Mín-Máx: mínimo-máximo.

¶pacientes con niveles detectables.

·El valor de p corresponde a la prueba de Kruskal-Wallis.

¤El valor de p corresponde a la prueba de Chi cuadrado.

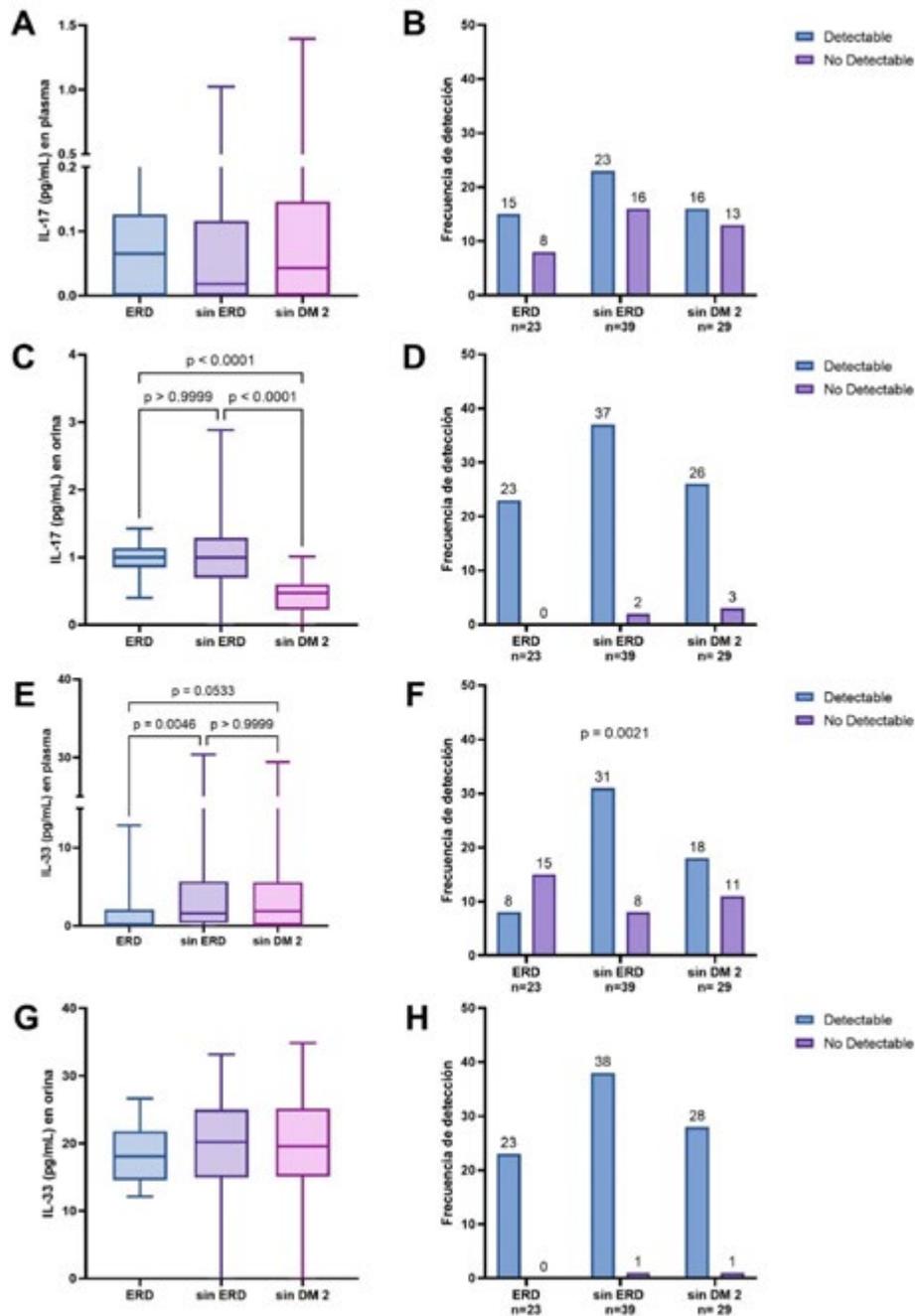
**Fuente:** elaboración propia.

de IL-17 en orina entre los grupos (figura 2, D). Adicionalmente, se encontró que los pacientes con DM2 sin proteinuria y los pacientes con DM2 con microalbuminuria presentan mayores niveles de IL-17 en orina, comparado con los pacientes sin DM2 ( $p < 0.0001$ ). No se encontró diferencia entre los niveles de IL-17 en orina de pacientes con ERD y macroalbuminuria y de los pacientes sin DM2 (suplementaria 2).

Los niveles de IL-33 en plasma fueron diferentes en magnitud y en frecuencia de detección: mayores en los pacientes sin DM2, comparados con los pacientes con ERD (figura 2, E); la proporción de pacientes con niveles detectables fue mayor en los pacientes sin ERD ( $p=0.0009$ , Odds ratio: 0.1376, intervalo de confianza 95 %: 0.0428-0.4236) y sin DM2

comparados con los de pacientes con ERD (figura 2, F). En los pacientes con ERD se encontró asociación entre tener niveles detectables de IL-33 en plasma y TFG  $< 60$   $1.73 \text{ mL/min}$  ( $p=0.0329$ ). No se encontró asociación entre niveles detectables de IL-33 en plasma y presencia de falla cardiaca como comorbilidad ( $p=0.1028$ ), ni los niveles que se detectaron de aquellos con falla cardiaca fueron diferentes ( $p=0.2501$ ).

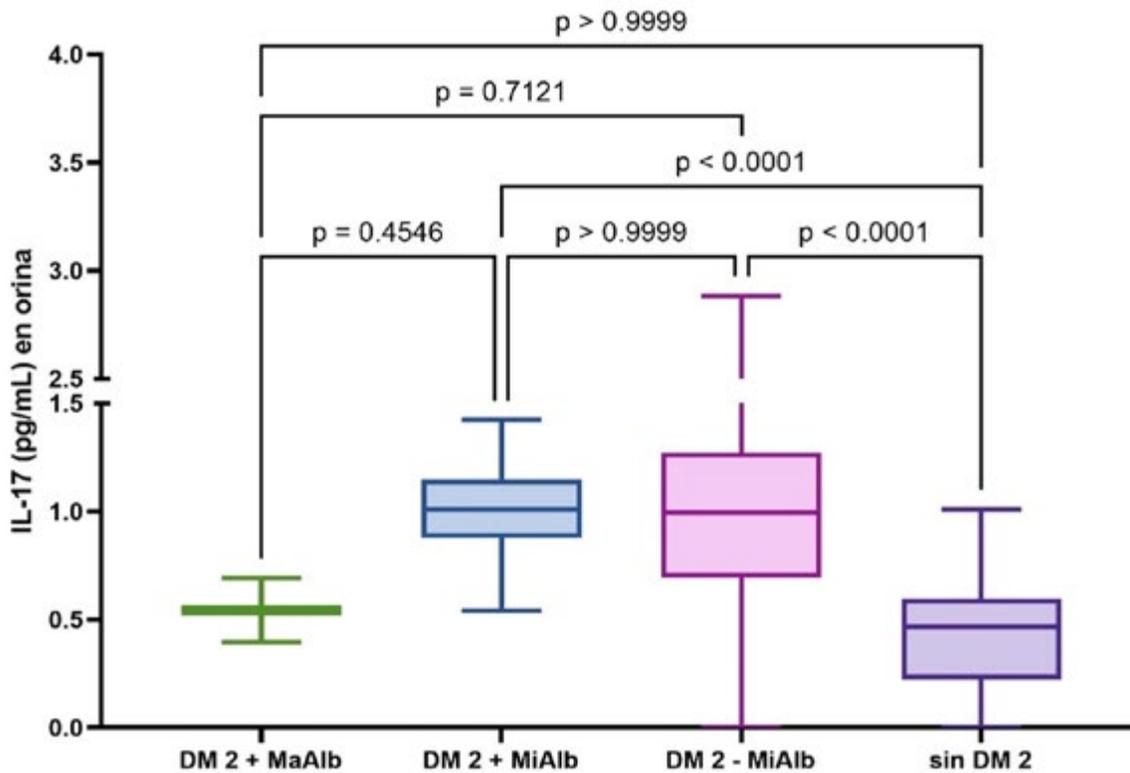
Por último, respecto a los niveles de IL-33 en orina, no se encontró diferencia entre la magnitud de los niveles detectables ni en la frecuencia de pacientes con niveles detectables (figura 2, G y H). Al separar ERD según el estadio en ERC avanzada y ERC no avanzada ( $p > 0.05$ ) no se encontraron diferencias adicionales.



**Figura 2.** Diagramas de cajas y bigotes e histogramas de frecuencia de pacientes con niveles detectables de interleucinas (IL)-17 y 33 en plasma y orina.

IL: interleucina. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ERD: enfermedad renal diabética. A y B, IL-17 en plasma. C y D, IL-17 en orina. E y F, IL-33 en plasma. G y H, IL-33 en orina. Los valores de p en los diagramas de cajas y bigotes corresponden a la prueba de comparaciones múltiples de Dunn en las comparaciones donde se encontraron diferencias en la prueba de Kruskal-Wallis. En los histogramas, los valores de p corresponden a la prueba de chi cuadrado. Solo se muestran los resultados de las pruebas de hipótesis en las que se encontraron diferencias significativas.

**Fuente:** elaboración propia.



**Suplementaria 2.**

Diagramas de cajas y bigotes e histogramas de los niveles de interleucina (IL)-17 en orina de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con macroalbuminuria (MaAlb), microalbuminuria (MiAlb), sin MiAlb y sin DM2. Los valores de p corresponden a la prueba de comparaciones múltiples de Dunn.

**Fuente:** elaboración propia.

**Correlación entre marcadores de función renal y niveles de interleucinas**

Se evaluó la correlación mediante la *rho* de Spearman en los grupos sin DM2 (figura 3, A), todos los pacientes con DM2 (figura 3, B), y divididos en ERD (figura 3, C) y sin ERD (figura 3, D). En los pacientes sin DM2 se encontró una correlación positiva entre los niveles de creatinina sérica y los niveles de IL-33 en plasma. En los pacientes con DM2 se encontró una correlación negativa entre los niveles de microalbuminuria y los niveles de IL-33 en plasma; además, se encontró una correlación positiva entre los niveles en orina de IL-17 e IL-33. Cuando se analizaron por separado los pacientes sin ERD y ERD, se encontró que la correlación positiva entre

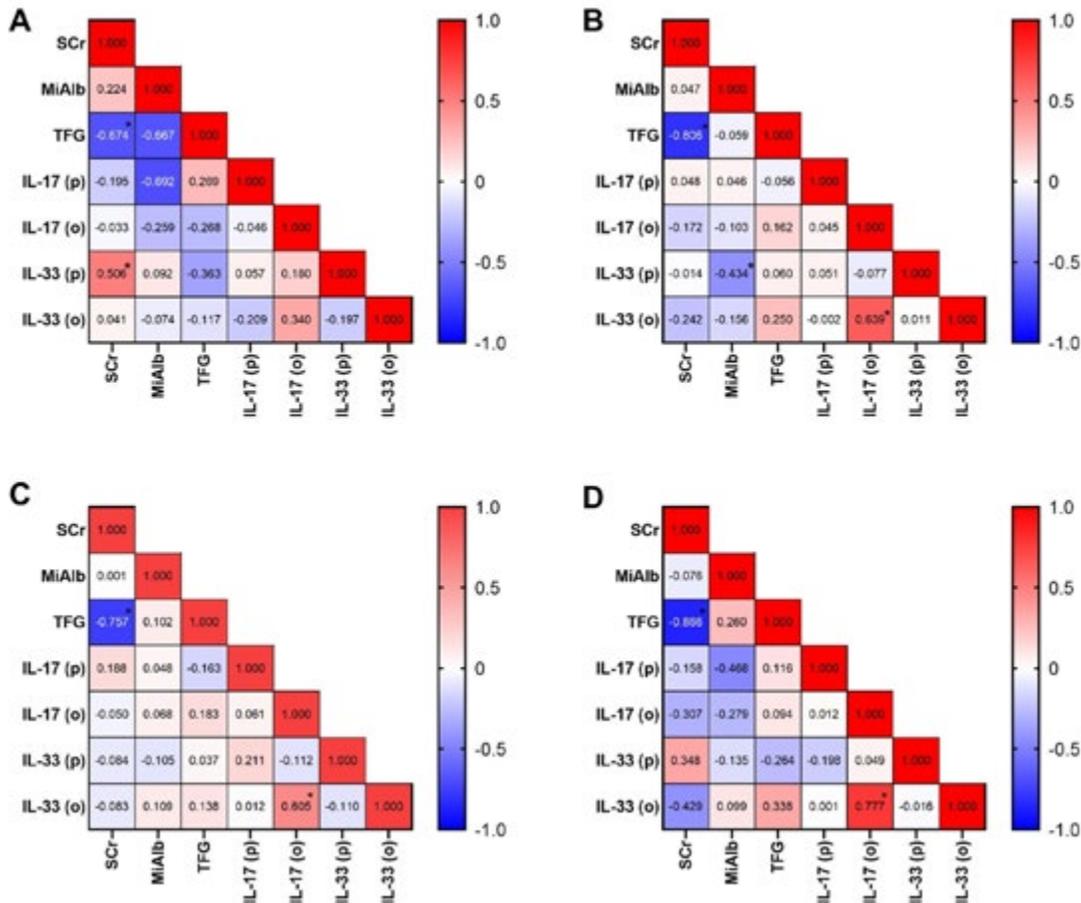
los niveles en orina de IL-17 e IL-33 era mayor en este último grupo. En todos los grupos se encontró correlación negativa entre los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular, siendo mayor la correlación en pacientes con DM2 dentro de este grupo, en los pacientes ERD. No hubo correlación entre la microalbuminuria y los niveles de IL-17 o IL-33.

**Rendimiento diagnóstico de los niveles de IL-33 en plasma**

Por las diferencias encontradas entre pacientes con ERD y sin ERD se exploró el rendimiento diagnóstico de los niveles y frecuencia de detección de IL-33 en plasma. Basados en la frecuencia de detección de los niveles,

la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos: positivo y negativo; ningún indicador de diagnóstico fue superior al 60 %. Explorando el rendimiento diagnóstico de los niveles de IL-33 en plasma se construyó una curva ROC (figura 4) con un AUC de 0.74 ( $p=0.0012$ ). El punto de corte

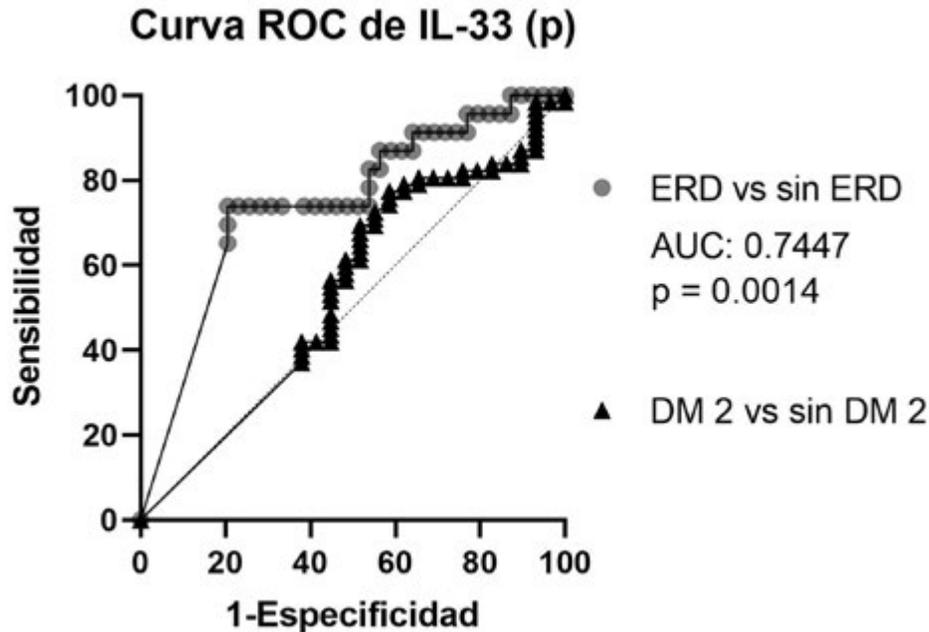
con el mejor índice de Youden fue  $< 0.1585$  pg/mL con sensibilidad de 73.9 % y especificidad de 79.4 %. La curva ROC con los niveles de IL-33 en plasma no tuvo un AUC aceptable para diferenciar pacientes con DM2 y sin DM2.



**Figura 3.** Matriz de correlaciones entre marcadores de función renal e interleucinas 17 y 33 en plasma y orina. Se muestra el valor de rho de Spearman. \*  $p < 0.05$ .

DM2: diabetes mellitus tipo 2. ERD: enfermedad renal diabética. IL: interleucina. (p): en muestra de plasma. (o): en muestra de orina. A: en grupo sin DM2. B: pacientes con DM2. C: en grupo sin ERD. D: en grupo ERD. SCr: creatinina en plasma. MiAlb: microalbuminuria. TFG: tasa de filtración glomerular.

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 4.** Curva Receiver Operator Characteristics de la interleucina-33 en plasma (p) para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con enfermedad renal diabética (ERD) vs. sin enfermedad renal diabética.

AUC: área bajo la curva.

Fuente: elaboración propia.

### Discusión

Este artículo representa el primer estudio a nivel nacional que evalúa los niveles de IL-17 e IL-33 en pacientes con ERD, sin ERD y sin DM2.

En investigaciones previas sobre caracterización de pacientes con DM2 en el país, se ha encontrado que la edad de los pacientes en promedio era de 60 años aproximadamente (2), similar al dato encontrado en nuestro grupo de pacientes con DM2. De igual forma, los pacientes con DM2 son con más frecuencia mujeres: alrededor de 60 % (2), dato que también es similar a lo que mostraron nuestros pacientes. La diferencia de edad encontrada entre pacientes con DM2 y sin DM2 es la esperada, pues es ya bien conocido que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2 (3). En estudios de la India también se han reportado datos similares sobre la edad (13).

Sobre las comorbilidades, también encontramos datos similares a lo ya reportado en el país (2). La comorbilidad más frecuente de los pacientes con DM2 fue la hipertensión arterial, la cual se presenta en alrededor de 62 % de nuestros pacientes. El sobrepeso y la obesidad estuvieron presentes en al menos 50 % de nuestros pacientes, lo que también se ha reportado en estudios nacionales previos (2, 3). Lo mismo ocurre con el control de lípidos; un hecho a favor de nuestro estudio fue que las comorbilidades que pueden afectar los niveles de IL-33 (14) se encontraban balanceadas entre los pacientes con ERD y sin ERD.

Respecto al uso de medicamentos en pacientes con DM2, los estudios nacionales previos son de hace poco más de 10 años, por lo que era frecuente la formulación de sulfonilureas y metformina (2). La metformina

sigue apareciendo como medicamento usado en cerca de 50 % de los pacientes, mientras que, actualmente, no se encontraron pacientes usando sulfonilureas. En cerca de un 50 % de pacientes del estudio se encontró el uso de un iDPP4, aGLP-1 o iSGLT-2, medicamentos que se ha visto que pueden tener efectos antiinflamatorios en la ERD. Afortunadamente, no hubo diferencias entre los pacientes con ERD y sin ERD en cuanto a la frecuencia del uso de estos medicamentos, lo cual disminuye su efecto en las diferencias encontradas en cuanto a niveles de ILs.

Lo encontrado en los reportes de paraclínicos de los pacientes del estudio pone de manifiesto que la mayoría de pacientes no se encuentran con niveles en meta de HbA1c, lo que ha sido reportado también en otros estudios nacionales previos (2). De todos modos, también existen reportes de poblaciones con pacientes con DM2 y niveles de HbA1c en metas, como en un estudio reportado en 2020, realizado con pacientes de Armenia (3). En países como la India, también se ha reportado un alto porcentaje de pacientes con HbA1c fuera de metas (13).

En la práctica diaria local, no es frecuente que el personal médico en general, que atiende pacientes con DM2, haga uso rutinario de la medición de microalbuminuria para el seguimiento del compromiso renal de estos pacientes. Un hallazgo interesante de este estudio es que la mayoría de los pacientes que fueron clasificados con ERD no fueron clasificados así por su TFG, sino por su microalbuminuria, lo que resalta el papel importante que tiene la medición de microalbuminuria para la correcta identificación de pacientes con ERD. En otras palabras, de no haberse tenido en cuenta el criterio de microalbuminuria para la clasificación de los pacientes con ERD, la mayoría de estos hubiera sido clasificado como no ERD. En la práctica clínica esto puede afectar de forma negativa el ejercicio médico de aquellos que no hacen seguimiento a los niveles de microalbuminuria de los pacientes con DM2; por supuesto, es una práctica que priva a los pacientes de un manejo idóneo. No restamos valor al seguimiento de los niveles de creatinina sérica para la estimación de la TFG, pero sí hacemos énfasis en que también es necesario seguir los niveles de albuminuria.

Se ha descrito previamente que hay una población de células Th17 que infiltra el riñón en los pacientes con ERD, lo que produce aumento de IL-17 localmente (15). Nuestros resultados también soportan esta teoría, ya que se encontraron mayores niveles de IL-17 en la orina de pacientes con ERD, comparado con los pacientes sin DM2, igual que en otros estudios (8). De igual forma, encontramos que los niveles de IL-17 en orina son mayores en los pacientes con DM2 sin proteinuria y aquellos con microalbuminuria comparados con aquellos sin DM2. No se encontró diferencia entre los pacientes con ERD y macroalbuminuria y los pacientes sin DM2. Esto ha sido reportado antes, sugiriendo que temprano en la DM2, incluso en pacientes que no cumplen criterios para ERD, existe una expresión aumentada de IL-17, pero que es disminuida una vez se desarrolla una ERD más avanzada (10).

En otros estudios, se han encontrado diferencias entre pacientes sin DM2 y pacientes con DM2 y diversos grados de ERD respecto a los niveles de IL-17 circulantes, siendo mayores en los pacientes con enfermedad (16). En nuestro estudio no se encontraron estas diferencias de niveles en plasma.

El hecho de que hayamos identificado también mayores niveles de IL-17 en la orina de pacientes con DM2 pero sin ERD comparados con los niveles de pacientes sin DM2 sugiere que la producción aumentada de IL-17 localmente en el riñón precede el desarrollo de ERD. Sería interesante poder establecer el punto en el cual se empieza a aumentar la producción local de IL-17 y cuánto tiempo después de estos cambios se presenta la ERD. Además, sería interesante conocer si el uso de fármacos con efecto anti-IL17 pudiera retrasar el inicio de ERD en humanos, algo que ha sido demostrado en modelos murinos (10).

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con ERD presentan menores niveles de IL-33 en plasma comparados con los niveles de pacientes sin ERD y muestran una tendencia a ser menores, también comparados con los niveles de pacientes sin DM2, lo que estaría acorde a los hallazgos previamente reportados que muestran que la expresión de ácidos ribonucleicos mensajeros de IL-33 está disminuida en los pacientes con

ERD cuando se compara con individuos sanos (16). En otros estudios también se ha encontrado la misma diferencia entre los niveles de IL-33 en plasma de pacientes sin DM2 y ERD; también, se han hallado menores niveles de IL-33 en pacientes con ERD, comparados con los pacientes con DM2 pero sin ERD (13). Aparte de esta similitud con este estudio realizado en India, es de interés notar que los niveles de IL-33 en plasma fueron mucho mayores que los encontrados en nuestro estudio, mientras que los mayores niveles de IL-33 en el estudio de India fueron alrededor de 348 pg/mL (13). En nuestro estudio, los mayores niveles fueron cerca de 19.54 pg/mL. En China, el nivel de IL-33 de pacientes sanos se ha reportado en 76.24 pg/mL (17). Esta diferencia podría hacer pensar que existe una expresión distinta de IL-33 en una variedad de poblaciones. Se ha reportado previamente que los pacientes sin DM2 presentan mayores niveles de IL-33 circulante que los pacientes con DM2 y una diferencia más grande con aquellos que presentan ERD.

Los biomarcadores de fibrosis, remodelado de la matriz e inflamación en falla cardíaca descritos incluyen al ST-2 y el sST2 (ST-2 soluble) que se puede medir en el plasma y se une a la IL-33 y anulan la vía IL-33/ST-2L (ST-2 ligando). El ST2 funciona como receptor para la IL-33 secretada por miocitos sometidos a tensión mecánica (18). La vía de señalización cardioprotectora IL-33/ST2L indica a los cardiomiocitos y células inmunes locales la presencia de lesiones ocasionadas por estrés miocárdico; además, controla e inhibe la hipertrofia de los cardiomiocitos y la fibrosis cardíaca (19). La producción aumentada de sST2 en los pacientes con falla cardíaca incluidos en el estudio podría estar relacionada con los bajos niveles detectados de IL-33 en los pacientes ERD, pues los cuatro pacientes con falla cardíaca estaban clasificados en el grupo ERD; sin embargo, no se encontró asociación ni diferencias significativas entre los pacientes con y sin falla cardíaca y los niveles detectables de IL-33.

En otros estudios se ha encontrado correlación positiva entre los niveles de IL-17 y los niveles de HbA1c en los pacientes con DM2 y compromiso renal (16); sin embargo, no hallamos esta correlación en nuestros resultados. En otros estudios se ha visto que los pacientes con ERD

presentan correlación positiva de los niveles de IL-17 con la albuminuria (20); no obstante, no encontramos este hallazgo en nuestra investigación. También, se ha analizado que hay una correlación negativa de IL-33 tanto con los niveles de HbA1c como con la microalbuminuria (11); sin embargo, estas no fueron encontradas en nuestro estudio. La medición simultánea de IL-17 y de IL-33 en plasma y orina no se ha encontrado en estudios previos, y, por esto, la correlación hallada entre los niveles de IL-17 e IL-33 en orina no ha sido previamente reportada.

Dentro de las debilidades de este trabajo se incluyen: la muestra, que no es representativa de toda la población para la estimación de la prevalencia de ERD y compromete la validez externa de los resultados. De todos modos, los datos sobre los niveles de IL-17 e IL-33 reportados en este estudio siguen siendo valiosos por la solidez de los métodos estadísticos utilizados y son congruentes con algunos reportes previos; además, es el primer trabajo de este tipo a nivel nacional. Al tener un componente retrospectivo, encontramos problemas con el *missing data*; particularmente, se identificó que no hay registro del tiempo desde el diagnóstico en los pacientes con DM2, un factor que es clave para determinar el riesgo cardiovascular de los mismos (5). En estudios previos se ha encontrado correlación entre los niveles de IL-17 o IL-33 y el tiempo de evolución de la DM2, pero por el inconveniente mencionado, no fue posible identificar si esta correlación también se presenta en nuestra población. Una posible solución para estas limitaciones podría ser el diseño de un estudio prospectivo, para evitar el *missing data*, y multicéntrico, para aumentar la muestra reclutada y mejorar la validez externa de los resultados.

Una situación muy retadora para el desarrollo de este trabajo fue el hecho de que la mayoría de los niveles de ILs estaban por debajo del límite de detección de los kits de ELISA utilizados, a pesar de que los DuoSet han demostrado ser kits útiles para la detección de estas IL (14). Esta situación se pudo sortear usando métodos de extrapolación basados en la curva estándar. No obstante, para futuros estudios en esta área podría ser útil usar otro método de diagnóstico más sensible (13), porque a pesar de que la  $r^2$  de las curvas estándar

fue adecuada, no deja de ser una estimación que puede tener resultados que difieren de una medición precisa.

Es necesario mencionar que la utilidad diagnóstica de la IL-33 en plasma no se ha hecho antes en otros estudios. La utilidad que se expone en este trabajo es de manera exploratoria, teniendo en cuenta que el diseño principal del estudio no estaba encaminado hacia indagar el rendimiento diagnóstico de estos biomarcadores, sumado a que la mayoría de los valores de ILs que se identificaron aquí se encontraban por debajo del límite de detección de los kits de ELISA usados, por lo que la curva ROC puede estar sujeta a sesgos (8). No deja de ser interesante buscar en futuros estudios, con diseños de rendimiento diagnóstico más sólidos, el real rendimiento de estos biomarcadores.

Se recalca con esta investigación que es posible dentro de nuestras instituciones llevar a cabo trabajos en los que las ciencias clínicas y básicas se dan la mano para poder obtener buenos resultados. A pesar de ser un estudio con una muestra relativamente pequeña, es el primero de este tipo en nuestra región y el país, por lo que consideramos que los resultados son relevantes y servirán de base para el desarrollo de nuevas investigaciones que busquen complementar el conocimiento sobre ERD y la relación de los niveles IL con esta condición.

En conclusión, los niveles de IL-17 en orina son mayores en pacientes con DM2. Los niveles de IL-33 en plasma son mayores en pacientes sin ERD. El nivel de IL-33 en plasma podría ser útil para diferenciar casos de ERD. A pesar de las falencias, los resultados del estudio son importantes y resaltan la necesidad de realizar investigaciones de este tipo a nivel local. El presente trabajo representa la primera aproximación, a nivel nacional, para determinar los niveles de IL-17 e IL-33 en pacientes con ERD.

## Contribuciones de los autores

José Santiago Cortés Guzmán: conceptualización, investigación, recursos, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión), visualización; Juan Sebastián Suárez Cano: conceptualización, investigación, recursos, escritura (revisión del borrador y revisión); Carlos F. Narváez: conceptualización, validación, escritura (revisión del borrador y revisión), supervisión; Alejandro Pinzón Tovar: conceptualización, validación, escritura (revisión del borrador y revisión), supervisión, administración del proyecto.

## Declaración de fuentes de financiación

Los kits de ELISA utilizados durante la investigación fueron financiados, con rubro asignado para la investigación clínica, por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Los demás costos fueron autofinanciados.

## Conflictos de interés

Los autores no presentan conflicto de intereses en relación con este trabajo.

## Agradecimientos

Agradecemos a los médicos Gabriel Motta y Santiago Pinilla por su colaboración en la recolección de las muestras. Agradecemos, también, a la médica Sara Bolívar por su colaboración en la medición de las citocinas mientras prestaba su servicio social obligatorio en modalidad de investigación en el Laboratorio de Infección e Inmunidad de la Universidad Surcolombiana.

## Referencias

- [1] Mima A. A narrative review of diabetic kidney disease: previous and current evidence-based therapeutic approaches. *Adv Ther.* 2022;39(8):3488–3500. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02223-0>
- [2] Villegas Perrasse A, Abad SB, Faciolince S, Hernández N, et al. El control de la diabetes mellitus y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001–2003. *Rev Panam Salud Pública.* 2006;20(6):393–402. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892006001100005>
- [3] Castañeda Espinosa L, Losada Alvarez LM, Serna Flórez J, Duque Valencia JL, Nieto Cárdenas OA. Prevalencia de enfermedad renal crónica en un población con diabetes tipo 2 de un programa de riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Nefrol.* 2020;7(2):55–66. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.2.481>
- [4] Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. An Epidemiologic Analysis of Diabetes in Colombia. *Ann Glob Health.* 2015;81(6):742–753. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.11.001>
- [5] de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075–3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
- [6] Hoogeveen EK. The epidemiology of diabetic kidney disease. *Kidney Dial.* 2022;2(3):433–442. <https://doi.org/10.3390/kidneydial2030038>
- [7] Tan X-Y, Jing H-Y, Ma Y-R. Interleukin-33/ suppression of tumorigenicity 2 in renal fibrosis: emerging roles in prognosis and treatment. *Front Physiol.* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.792897>
- [8] Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, Fulton D, et al. Low-dose il-17 therapy prevents and reverses diabetic nephropathy, metabolic syndrome, and associated organ fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):745–765. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014111136>
- [9] Basile DP, Ullah MM, Collet JA, Mehrotra P. T helper 17 cells in the pathophysiology of acute and chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(1):12–28. <https://doi.org/10.23876/jkrpcp.20.185>
- [10] Croghan CW, Egeghy PP. Methods of dealing with values below the limit of detection using SAS. Carolina del Norte: US-EPA, Research Triangle Park, NC. <https://analytics.ncsu.edu/sesug/2003/SD08-Croghan.pdf>
- [11] Anand G, Vasanthakumar R, Mohan V, Babu S, Aravindhan V. Increased IL-12 and decreased IL-33 serum levels are associated with increased Th1 and suppressed Th2 cytokine profile in patients with diabetic nephropathy (CURES-134). *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8008–8015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270517/>
- [12] Erfurt S, Hoffmeister M, Oess S, Asmus K, et al. Serum IL-33 as a biomarker in different diseases: useful parameter or much need for clarification? *J Circ Biomarkers.* 2021;10(1):20–25. <https://doi.org/10.33393/jcb.2021.2327>
- [13] Nazarian A, Hejazian SM, Ahmadian E, Vahed SZ, et al. IL-17A rs2275913 gene polymorphism in patients with diabetic nephropathy. *Immunopathol Persa.* 2022:e29320. <https://doi.org/10.34172/ipp.2022.29320>
- [14] Mahmoud B, Abdel-Moneim A, Negeem Z, Nabil A. The relationship between B-cell lymphoma 2, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-17, and interleukin-33 and the development of diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep.* 2022;49:3803–3809. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07221-7>
- [15] Tang H, Liu N, Feng X, Yang Y, et al. Circulating levels of IL-33 are elevated by obesity and positively correlated with metabolic disorders in Chinese adults. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- J Transl Med. 2021;19:52. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02711-x>
- [16] Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1379–1389. <https://doi.org/10.1002/ejhf.942>
- [17] Biasucci LM, Maino A, Grimaldi MC, Cappannoli L, Aspromonte N. Novel biomarkers in heart failure: new insight in pathophysiology and clinical perspective. *J Clin Med.* 2021;10(13):2771. <https://doi.org/10.3390/jcm10132771>
- [18] Zhang C, Xiao C, Wang P, Xu W, et al. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. *Hum Immunol.* 2014;75(4):289–296. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.02.007>
- [19] Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J.* 2008;50(3):419–430. <https://doi.org/10.1002/bimj.200710415>



TENA®

Con TENA Pants Ultra entregamos máxima seguridad para personas con movilidad.



EXPERTOS EN ROPA INTERIOR ABSORBENTE



Zona de **Ultrabsorbencia** de nueva generación.

DOS TALLAS

M y L

UNISEX



Tecnología **PROskin**

Componentes de alto desempeño que contribuyen con el cuidado de la piel.

Ropa interior absorbente para **incontinencia fuerte**, con doble barrera lateral y cubierta con extracto de algodón que **evita filtraciones**.

Conoce más en [www.TENA.com.co](http://www.TENA.com.co)

## Historia de la Endocrinología

# Geoffrey Wingfield Harris (1913–1971), padre de la neuroendocrinología

Alfredo Jacome–Roca   <sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Jacome–Roca A. Geoffrey Wingfield Harris (1913–1971), padre de la neuroendocrinología. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4): e836. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.836>

Recibido: 11/Agosto/2023

Aceptado: 24/Agosto/2023

Publicado: 23/Noviembre/2023

### Resumen

**Contexto:** la presente revisión narrativa busca destacar los trabajos de Geoffrey W. Harris sobre la relación del hipotálamo con la hipófisis, en particular con el eje hipotálamo–hipófisis–ovarios. Su estructuración de la neuroendocrinología sirvió de base para los importantes estudios sobre las hormonas hipotalámicas realizados por Schally y Guillemin, que ganaron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977.

**Contenido:** se describe la vida y obra del anatomista británico George W. Harris (1913–1971), padre de la neuroendocrinología, profesional de la medicina e investigador. También, estudió la relación de la ovulación con la hipófisis y con las influencias o factores hipotalámicos, la pulsatilidad en la liberación de la GnRH desencadenada por los estrógenos en el momento de la ovulación. En 1955 hizo una monografía con todos los avances logrados en neuroendocrinología durante los últimos 100 años hasta esa fecha. Asimismo, se mencionan los aportes pioneros de Oliver y Schaffer (catecolaminas), de Ernst y Bertha Shearer, y de Vincent Du Vigneaud, (hormonas de la neurohipófisis), Nobel de Medicina en 1955 por su descubrimiento de la oxitocina y de la vasopresina; el sitio de acción de esta última hormona fue develado por Peter Agre y sus acuaporinas, Nobel en 2003.

**Conclusiones:** los estudios anatómicos de Harris sobre las células hipotalámicas, el sistema porta hipofisiario y su relación con las de la adenohipófisis sirvieron para estructurar la neuroendocrinología. En un comienzo Harris pensó que la estimulación nerviosa era directa, pero esto solo lo fue para la neurohipófisis. La rica irrigación y el descubrimiento del sistema porta hipofisiario lo llevaron a pensar que el estímulo era hormonal, a través de neuropéptidos hipotalámicos.

**Palabras clave:** Geoffrey Harris, hipotálamo, neuropéptidos, adenohipófisis, secreción pulsátil, hormonas liberadoras, historia de la medicina.

### Destacados

- George W. Harris (1913–1971), anatomista británico, es considerado el padre de la neuroendocrinología. Fue médico e investigador, estudió la relación de la ovulación con la hipófisis y con los factores hipotalámicos a través del sistema porta hipofisiario, la pulsatilidad en la liberación de la GnRH y el pico de LH, desencadenada por los estrógenos en el momento de la ovulación.
- Su monografía publicada en 1955 fue ampliamente conocida ya que contenía los avances en neuroendocrinología de los 100 años previos a su publicación.
- La rica irrigación y el sistema porta hipofisiario lo llevaron a pensar que el estímulo era hormonal a través de neuropéptidos hipotalámicos.
- Sus investigaciones sirvieron de base para los estudios de Schally y Guillemin, ganadores del premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977.

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

## Geoffrey Wingfield Harris (1913–1971), father of neuroendocrinology

### Abstract

**Background:** The purpose of this narrative review is to highlight the work of Geoffrey W. Harris on the relationship between the hypothalamus and the pituitary gland, particularly the hypothalamic–pituitary–ovarian axis. His structuring of neuroendocrinology served as the basis for the important studies on hypothalamic hormones carried out by Schally and Guillemin, who won the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1977.

**Contents:** The life and work of the British anatomist George W. Harris (1913–1971) is described. Father of neuroendocrinology, medical professional and researcher, he studied the relationship of ovulation with the pituitary gland and with influences or hypothalamic factors, the pulsatility in the release of GnRH triggered by estrogens at the time of ovulation, and in 1955 he made a monograph with all the advances in neuroendocrinology, achieved in the previous 100 years up to that date. Mention is made of the pioneering contributions of Oliver and Schaffer (catecholamines), Ernst and Bertha Shearer, and Vincent Du Vignaud (neurohypophysial hormones), also Nobel Prize in Medicine in 1955, whose site of action (acuaporines) was revealed by Peter Agre, Nobel Prize in 2003.

**Conclusions:** Harris' anatomical studies of hypothalamic cells, the pituitary portal system, and their relationship with those of the anterior pituitary gland, served to structure neuroendocrinology. At first he thought that the nerve stimulation was direct, but this was only for the neurohypophysis. The rich irrigation and the discovery of the pituitary portal system led him to think that the stimulus was hormonal, through hypothalamic neuropeptides.

**Keywords:** Geoffrey Harris, hypothalamus, neuropeptides, anterior pituitary gland, pulsatile secretion, releasing hormones, history of medicine.

### Highlights

- George W. Harris (1913–1971), British anatomist, is considered the father of neuroendocrinology. He was a physician and researcher, studied the relationship of ovulation to the pituitary and to hypothalamic factors through the pituitary portal system, pulsatility in GnRH release and the LH peak, triggered by estrogens at the time of ovulation.
- His monograph published in 1955 was widely known as it contained the advances in neuroendocrinology of the 100 years prior to its publication.
- The rich irrigation and the pituitary portal system led him to think that the stimulus was hormonal via hypothalamic neuropeptides.
- His research served as the basis for the studies of Schally and Guillemin, winners of the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1977.

## Introducción

Los conceptos sobre la producción de hormonas por el sistema nervioso comenzaron por las neurosecreciones catecolamínicas de la médula suprarrenal y por la producción de neurotransmisores químicos dentro de la sinapsis por un estímulo nervioso. Harris investigó la relación del hipotálamo con la hipófisis, que era directa en la hipófisis posterior, pero a través de hormonas que llegaban a la adenohipófisis por un sistema porta. Los expertos en neuroendocrinología concuerdan en que el padre de la investigación en esta rama de la ciencia fue el anatomista británico Geoffrey W. Harris, quien la puso en contexto gracias a su excelente monografía publicada en 1955 (1).

## Precursores

Que los sistemas nervioso y endocrino estaban conectados a través de la hipófisis era intuido por los científicos de principios del siglo XX, aunque esto no se había demostrado. Aurelio Maestre de San Juan en una autopsia encontró hipogonadismo en un cadáver de cuarenta años, con testículos muy pequeños y bulbos olfatorios ausentes (1856). Los casos en las tres familias de Kallmann (1944) mostraron hipogonadismo y anosmia; se trataba de un hipogonadismo hipogonadotrófico por deficiencia de Gn-RH, la cual era causada por atrofia del bulbo olfatorio (2–4).

Aschner, Roussy y Camus (2) creían que toda la acción hormonal venía del hipotálamo,

no de un tejido glandular epitelial. Estos autores experimentalmente demostraron que era posible provocar trastornos endocrinos lesionando el tejido nervioso. Roussy y Monsinger publicaron en 1933 un volumen en francés de 1106 páginas cuyo título es *El sistema neuroendocrino: el complejo hipotálamo-hipofisario; la neurología y su evolución reciente*, por su nombre en español. Las investigaciones anteriores y otras más fueron recopiladas y analizadas en dicha obra, en la que se afirma que “la neurología y la endocrinología tienden a integrarse la una con la otra, a tal punto que la regulación nerviosa y la endocrina tratan a reflejar una ciencia de síntesis” (5).

### Las catecolaminas y la neurotransmisión

Oliver y Schäfer encontraron efectos importantes sobre la presión arterial al dar una especie de macerado de médula suprarrenal (4). La observación inicial provino de George Oliver, galeno británico que en algún invierno a finales del siglo XIX hizo experimentos en su hijo (esto dicen, pues nunca se pudo demostrar la validez de la anécdota). La arteria radial del “voluntario” se contrajo al darle extracto adrenal. Entonces, fue a Londres a ver al profesor Edward Schäffer para contarle su hallazgo. El profesor no le creyó, pero igual le aplicó el extracto de Oliver a un perro, confirmando la elevación de la tensión arterial del animal (3).

John Carl Jacobi en 1892 demostró que la estimulación eléctrica del nervio esplácnico del perro disminuye la amplitud de la contracción intestinal. Seis años después, John Jacob Abel (estudiando esos extractos) aisló una sal pura de sulfato de adrenalina, primera purificación glandular endocrina (6). Estos estudios se conocieron antes del descubrimiento de la secretina en 1903 (7-10). Takamine y Aldrich (desde diferentes laboratorios) cristalizaron la hormona, y Friedmann, su estructura química. Entonces, se determinó la similitud de las acciones de la epinefrina y el estímulo de los nervios simpáticos postganglionares, y se dio comienzo al concepto de neurotransmisión cuando Thomas Elliot sugirió (en 1904) que el efecto simpático era por liberación de epinefrina

(3, 7, 8, 9, 10). Los informes y estudios sobre casos de feocromocitoma arrojaron más datos sobre la fisiología medular.

Cannon descubrió el mantenimiento de la homeostasis por la médula adrenal durante el estrés (2), fenómeno más tarde estudiado por su discípulo Selye (11). El fisiólogo Cannon definió para 1920 el concepto de la independencia del sistema neuroendocrino. El estudio de las células y vesículas de cromafina aclararon los mecanismos neurotransmisores.

La hipófisis era en una época la dueña del sistema endocrino (“glándula maestra”, “directora de orquesta”), que todo lo dirigía sin controles superiores. Harris y otros dilucidaron su papel de “coordinadora de estímulos”, que venía de las neuronas monoaminérgicas y peptidérgicas del hipotálamo. Este reaccionaba a influjos ambientales como el calor, y a endógenos como el estrés y el dolor (1).

Dale y Loewi (12) vieron que el neurotransmisor vagal (responsable de la transmisión neuromuscular y de respuestas viscerales) era la acetilcolina. Las dos funciones antagónicas en el sistema nervioso autónomo se debían entonces a la liberación de norepinefrina o de acetilcolina. El control neural de la hipófisis comenzó a estudiarse por el lado del lóbulo posterior. Como era tejido nervioso, no era claro si las neuronas que había estudiado Cajal tuviesen un efecto secretor o solo una transmisión eléctrica (13).

### Los Scharrer y las neuronas hipotalámicas

Como lo mencionamos en nuestro libro sobre la historia de las hormonas (3): “el zoólogo Ernst Scharrer demostró en su tesis de grado que ciertas neuronas hipotalámicas del pez cumplían funciones secretorias, las que luego encontró — con la colaboración de su esposa Berta— en otras especies vertebradas e invertebradas(...) Bargmann —un científico amigo de la pareja— resolvió utilizar técnicas de coloración celular al finalizar la década del cincuenta, de esta manera demostrando que no había solución de continuidad en las neuronas que —originadas en el hipotálamo— terminaban en el lóbulo posterior” (4). Berta Scharrer propuso en

1936 el término de células glandulares nerviosas en los invertebrados, conocido más tarde como neurosecreción. La clínica y la zoología ayudaron en el esclarecimiento del control cerebral de la síntesis y liberación de las hormonas de la pituitaria anterior.

Las células magnocelulares (grandes) de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo sintetizan los nonapéptidos vasopresina (hormona antidiurética) y oxitocina. De allí, estos neuropéptidos viajan a través de sus axones hasta el lóbulo posterior, donde se liberan a la circulación ante determinados estímulos provenientes de osmorreceptores en el primer caso, o de la succión mamaria o en el momento del parto en el segundo caso (14-15). La mayoría de las células en la parte medio basal del hipotálamo son parvicelulares (pequeñas) y forman un agregado en la base del tercer ventrículo, llamado en núcleo arcuado. Sus axones terminan en la superficie ventral del cerebro (un lecho especializado de capilares con ventana (o fenestrados), llamado *eminencia media* (14-15).

### Sistema porta hipofisiario

El anatomista Geoffrey W. Harris hizo estudios del área hipotalámica y de sus relaciones con la hipófisis anterior. Observó que el lóbulo anterior era rico en células secretorias y en vasos sanguíneos, pero no había neuronas. Rainer (1927) vio que en personas muertas súbita o violentamente estos vasos sanguíneos eran prominentes. Su estudiante GR Popa (1930) encontró vasos porta cortos que llevaban sangre de abajo hacia arriba. Wislocki y Harris (3) vieron que dicho flujo inverso solo se veía en animales anestesiados, ya que el flujo era de arriba hacia abajo en los demás. Había entonces un mecanismo neurohumoral de control. La proposición central del profesor Harris sobre el control neurohumoral de la función hipofisiaria se basaba en que el sistema capilar atípico que conectaba el hipotálamo ventral y el lóbulo anterior debería conducir sustancias (o mensajeros químicos) de origen hipotalámico que actuarían como liberadoras de cada una de las hormonas hipofisiarias que llegaban al parénquima glandular. Esto se validó una vez y fue aislada y caracterizada la TRH.

### Geoffrey W. Harris (1913-1971), padre de la neuroendocrinología

Una monografía de Harris (1955) sobre el control neural de la hipófisis trae diagramas sobre las asas de servorregulación que comprometen los centros nerviosos superiores, el hipotálamo, los dos lóbulos de la hipófisis, las gónadas, las suprarrenales, la tiroides y el sistema nervioso vegetativo (1). Dicha monografía actualizaba el conocimiento neuroendocrinológico y ayudaba a comprender el hipotálamo neuroendocrino. Esta incluía: a) tres criterios que debe cumplir cualquier hormona adenohipofisiaria. b) Una analogía entre la representación de las partes corporales en las cortezas sensorial y motora (lo que se ha llamado "el hombrecito") y la localización espacial de la función neuroendocrina del hipotálamo. c) Tuvo la idea de que las neuronas neuroendocrinas son motoras y que el tallo hipofisiario funciona como una vía común a través de la cual pasa el impacto de los sentidos y las emociones, y así controla la liberación de las hormonas adenohipofisiarias.

¿Quién era Harris? (2, 16-29). Nació en Acton, Londres en junio de 1913. Su padre, Tom Harris, fue un físico y profesor universitario. Geoffrey Harris hizo sus estudios en Dulwich College, en el London University College y en el Emmanuel College de Cambridge. Fue un excelente y muy premiado alumno. Obtuvo, en 1935, una beca de anatomía que cubría 12 meses, y, en ese tiempo, hizo tres importantes estudios, el segundo de los cuales fue con el rumano Popa, en el que demostraron la interacción de cerebro e hipófisis en conejos.

Estudió medicina en el St. Mary's College (1936-1940) y fue influenciado por FHA Marshall, profesor que creía que el sistema nervioso central intervenía en la ovulación y que hizo investigaciones sobre los efectos ambientales (temperatura, luz). Allí también fue premiado en diferentes áreas, como en oftalmología, bacteriología y pediatría. Se graduó en Cambridge en 1944 con una tesis sobre la actividad del lóbulo posterior de la hipófisis (2).

Geoffrey Harris, cuando era estudiante de medicina en Cambridge, fue el primer investigador que proporcionó pruebas experimentales de que la

glándula pituitaria anterior estaba controlada por el sistema nervioso central. Sus estudios, solo o en colaboración con John Green y Dora Jacobsohn, establecieron que este control estaba mediado por un mecanismo neurohumoral que implicaba el transporte por los vasos porta hipofisarios de sustancias químicas (neuropéptidos) que iban desde el hipotálamo a la adenohipófisis. La neuroendocrinología revolucionó el tratamiento de las enfermedades endocrinas (trastornos puberales y del crecimiento, la infertilidad), y ayudó en la comprensión de la diferenciación sexual del cerebro, el comportamiento y los trastornos mentales. El principal interés de Harris fue el control hipotálamo-hipofisiario-gonadal (19, 20). La atención se centra en la GnRH de la sangre portal hipofisaria y el papel que desempeña en el inicio de la pubertad y en qué los pulsos de GnRH inducidos por estrógenos desencadenan el pico ovulatorio de gonadotropinas en humanos y otros mamíferos que ovulan espontáneamente.

Harris demostró que la sangre capilar de la eminencia media no entra en la circulación general, sino que drena en venas que bajan por el tallo hipofisiario para dividirse en una segunda red capilar. Este sistema porta es la ruta que siguen las hormonas segregadas por las neuronas hipotalámicas parvicelulares hacia la adenohipófisis, donde estimulan la secreción de sus hormonas hacia la circulación general (22, 24). Estas neurosecreciones de corto alcance se denominaron factores liberadores, y cada clase específica de neuronas hipotalámicas parvicelulares sintetizaba un factor de liberación único, probablemente nonapéptidos del sistema magnocelular, dirigido a específicas células adenohipofisarias. Así, la ovulación y las hormonas gonadales son reguladas por el hipotálamo y la hipófisis (16). Se reconoce ahora un papel más amplio de estas neurohormonas en la reproducción, conducta social, emociones y el apetito.

La ovulación al final de la fase folicular del ciclo ovárico es desencadenada por una descarga masiva y relativamente prolongada de gonadotropina, un modo de liberación denominado secreción pulsátil o *por oleada*. La opinión sostenida por Harris de que la ovulación estaba bajo control neural se basaba en parte en los estudios de Everett y Sawyer en 1950, que indicaban que, en la rata, el hipotálamo generaba una señal neural diaria recurrente durante un breve período crítico en la fase de luz del ciclo de 24 horas, y que, en el día del proestro, era responsable de provocar el aumento preovulatorio de gonadotropinas en la hipófisis (2). La predicción de que esta señal neural se transmitía a la hipófisis por la sustancia humoral de Harris se confirmó cuando Fink y sus colegas, en 1976, demostraron un gran aumento en la concentración de GnRH en la sangre portal durante el período crítico de la rata en proestro (19).

### Las hormonas del lóbulo posterior

Henry Hallet Dale (1875–1968) descubrió la acción oxitócica del lóbulo posterior de la hipófisis en 1906 (3,4). Vincent du Vigneaud (30) hizo estudios sobre los compuestos bioquímicos con azufre (insulina, oxitocina y vasopresina). Recibió en 1955 el premio Nobel de Fisiología y Medicina. Agre y MacKinnon (31) ganaron el Nobel de Química por la identificación de los canales que transportan agua y los que lo hacen con iones (acuaporinas). Es importante resaltar que el verdadero impulso en la investigación sobre neuropéptidos hipotalámicos fue dado por los hercúleos trabajos de Andrew Schally y Roger Guillemin, quienes, por su enorme esfuerzo y excelentes resultados desde diferentes laboratorios, recibieron el premio Nobel en 1977 (32–35). Los principales investigadores de estos temas se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Investigaciones sobre la relación de la hipófisis con el hipotálamo en el siglo XX\*

|   |
|---|
| 1900. Babinski y Fröhlich (1901) hacen aportes a la relación hipotálamo-obesidad, como con la descripción del síndrome adiposo-genital. También, Casselli (confirmado 9 años más tarde por B. Aschner), encuentra que los vertebrados jóvenes hipofisectomizados detienen su crecimiento.   |
| 1904. Erdheim insiste en que el daño en la base del cerebro es la causa de este síndrome adiposo-genital. Pocos años más tarde afirma que el infantilismo es con frecuencia causado por un craneofaringioma.  |
| 1908. Paulesco informó que los animales no podían vivir sin lóbulo anterior, aunque sí sin el posterior. Además, fue él quien diseñó una técnica para llegar a la hipófisis por medio de una trepanación y fue conocido por la pancreína o insulina rumana.   |
| 1909. Dale demostró la acción oxitócica del lóbulo posterior.   |
| 1912. Bernhardt Aschner describió que las lesiones hipotalámicas de los perros causan atrofia de sus genitales.   |
| 1913. Van der Velden y Farini observaron la acción antidiurética. Camus y Roussy produjeron poliuria transitoria por punción del hipotálamo; también, afirmaron que se debía a un daño en el tuber cinereum.  |
| 1928. Kamm logra la separación de dos fracciones en el extracto de lóbulo posterior, una con acción vasopresora y antidiurética, y otro con actividad oxitócica. Por otro lado, Abel encuentra hormonas en el hipotálamo.   |
| 1930. Popa y Fielding describen el sistema porta hipofisiario.  |
| 1933. Hinsey y Markee: el primero, estudioso del control nervioso de la ovulación y, el segundo, experto en neurotransmisores, mencionaron la siguiente hipótesis, a la que no se le dio mayor atención: el control del sistema nervioso, que se hace a través de una rica inervación del lóbulo posterior, debe ser por mecanismos humorales, en el caso del lóbulo anterior, ya que la inervación es escasa. El principal crédito a esta relación se le da a Geoffrey Harris. |
| 1936. Berta Scharrer en Frankfurt propuso el concepto de células glandulares nerviosas en invertebrados, conocidas luego como neurosecretoras.  |
| 1938. Fisher, Igran y Ranson demostraron la integración funcional de la hipófisis con el hipotálamo.  |
| 1942. Van Dyke señala que hay una proteína neurohipofisiaria que guarda relación constante con las dos hormonas correspondientes, la que posteriormente se llamaría neurofisina, que participa en su transporte desde el hipotálamo.  |
| 1944. Kalmann describe individuos pertenecientes a tres familias que tenían un hipogonadismo con anosmia (por atrofia del bulbo olfatorio).   |
| 1945. Waring identificó una diabetes insípida hereditaria.  |
| 1946. Verney identificó centros osmorreceptores que responden a la vasopresina.   |

|  |
|--|
| 1947. Green y Harris confirman los hallazgos de Wislocki sobre que el flujo de la sangre en el sistema porta hipofisiario va del hipotálamo a la hipófisis.  |
| 1951. Bargmann y Scharrer lanzan la hipótesis de que las hormonas neurohipofisarias son en realidad de origen hipotalámico.  |
| 1953. Du Vigneaud (Nobel) sintetiza por primera vez hormonas polipeptídicas: arginina vasopresina (ADH) y oxitocina (y gana el Nobel).   |
| 1955. Guillemin (Nobel) y Rosenberg describen el factor liberador del ACTH o CRF (ahora, CRH). Harris publica su leída monografía, en la cual presenta a la neuroendocrinología como nueva ciencia.  |
| 1956. Porter y Jones demuestran la presencia de CRF en la sangre portal hipofisiaria.  |
| 1962. Lederis encuentra que la oxitocina se sintetiza en los núcleos paraventriculares y la vasopresina en los supraópticos del hipotálamo.  |
| 1965 Acher encuentra las neurofisinas, moléculas proteicas grandes que transportan las dos hormonas neurohipofisarias desde el hipotálamo al lóbulo posterior.   |
| 1977. Andrew Schally y Roger Guillemin ganaron el premio Nobel de Medicina por su trabajo con neuropéptidos hipotalámicos, más notablemente gracias al relacionado con GnRH, TRH y, también, el control de la secreción de la hormona del crecimiento (GH). Este premio fue compartido con Rosalyn Yalow, quien, con Salomon Bergson, diseñó el radioinmunoanálisis. |
| 2023. Previo a recibir el premio Nobel, Schally había publicado 1000 artículos con los resultados de investigaciones sobre neuropéptidos, pero entre 1977 y la actualidad, sus publicaciones han sido más de 1200; muchas sobre estudios con resultados prácticos importantes en neuropéptidos y oncología.  |

**Nota:** no se incluye la investigación sobre adenohipófisis (que en general precedió a la de hormonas hipotalámicas). Las técnicas iniciales lograban medir las concentraciones mayores de hormonas, luego las menores y las muy bajas, como son las de hormonas hipotalámicas.

**Fuente:** elaboración propia con base en (3).

## Conclusiones

Los estudios anatómicos de Harris sobre las células hipotalámicas, el sistema porta hipofisiario y su relación con las de la adenohipófisis sirvieron para estructurar la neuroendocrinología. En un comienzo Harris pensó que la estimulación nerviosa era directa, pero esto solo lo fue para la neurohipófisis. La rica irrigación y el descubrimiento del sistema porta hipofisiario lo llevaron a pensar que el estímulo era hormonal, a través de neuropéptidos hipotalámicos.

## Declaración de fuentes de financiación

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

## Conflictos de interés

El autor no tiene conflictos de interés por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

## Implicaciones éticas

El autor no tiene implicaciones éticas por declarar, derivadas de la escritura o publicación de este artículo.

## Referencias

- [1] Harris GW. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev.* 1948;28(2):139–179. <https://doi.org/10.1152/physrev.1948.28.2.139>
- [2] Medvei VC. *A History of Endocrinology.* Boston: MTP Press Limited; 1982.
- [3] Jácome-Roca A. Historia de las Hormonas. *Med.* 2009;31(1):58–59. <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/84-7>
- [4] Amaro-Méndez S. Breve historia de la endocrinología. La Habana: Editorial científico-técnica Instituto Cubano del Libro; 1975.
- [5] Roussy G, Mosinger M. Le système neuro-endocrinologie. En: Medvei VC. *A History of Endocrinology.* Boston: MTP Press Limited; 1982. p. 112 y 775.
- [6] Abel, J. Physiological, chemical, and clinical studies of pituitary principles. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1924;35:305–328.
- [7] Ball CM, Featherstone PJ. The early history of adrenaline. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(3):279–281. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500301>
- [8] Barcroft H, Talbot JF. Oliver and Schäfer's discovery of the cardiovascular action of suprarenal extract. *Postgrad Med J.* 1968;44(507): 6–8. <https://doi.org/10.1136/pgmj.44.507.6>
- [9] Von Euler US, Harnberg U. l-Noradrenaline in the suprarenal medulla. *Nature.* 1949;163(4147): 642–643. <https://doi.org/10.1038/163642a0>
- [10] Wurtman RJ, Axelrod J. Adrenaline synthesis: control by the pituitary gland and adrenal glucocorticoids. *Science.* 1965;150(3702): 1464–1465. <https://doi.org/10.1126/science.150.3702.1464>
- [11] Jácome Roca A. Hans Selye y la endocrinología social. *Rev Colomb Endocrinol Diab Metab.* 2017;2(1):44–47. <https://doi.org/10.53853/encr.2.1.71>
- [12] Dale H. Natural Chemical Stimulators. *Edinb Med J.* 1938;45(7):461–480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29646414/>
- [13] Cajal SR. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés.* Paris: Maloine; 1909. <https://archive.org/details/histologiedusyst01ram/page/n7/mode/2up>
- [14] Douglas WW, Poisner AM. Stimulus-secretion coupling in a neurosecretory organ: the role of calcium in the release of vasopressin from the neurohypophysis. *J Physiol.* 1964;172(1):1–18. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007399>
- [15] Bargmann W. Neurosecretion. *Int Rev Cytol.* 1966;19:183–201. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)60567-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)60567-7)
- [16] Harris GW. Ovulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105(5):659–669. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(69\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(69)90002-7)
- [17] Raisman, G. An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland. *Annu Rev Neurosci.* 1997;20:533–566. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.20.1.533>
- [18] Sawin, CT. Geoffrey W. Harris and the brain's control of the pituitary gland. *The Endocrinologist.* 1988;8(2):117–122. <https://doi.org/10.1097/00019616-199803000-00022>
- [19] Fink G. 60 years of neuroendocrinology: memoir: Harris' neuroendocrine revolution: of portal vessels and self-priming. *J Endocrinol.* 2015; 226(2):T13–T24. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0130>
- [20] Plant TM. 60 years of neuroendocrinology: memoir: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis *J Endocrinol.*

- 2015;226(2):T41–T54. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>
- [21] Russell JA. Fifty years of advances in neuroendocrinology. *Brain Neurosci Adv.* 2018;2. <https://doi.org/10.1177/2398212818812014>
- [22] Raisman G. 60 years of neuroendocrinology: Geoffrey Harris and my brush with his unit. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T1–T11. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0049>
- [23] de Wied D. The neuropeptide story. Geoffrey Harris Lecture, Budapest, Hungary, July 1994. *Front Neuroendocrinol.* 1997;18(1):101–113. <https://doi.org/10.1006/frne.1996.0148>
- [24] Vogt ML. Geoffrey Wingfield Harris, 1913–1971. *Biogr Mem Fellows R Soc.* 1972;18:309–329. <https://doi.org/10.1098/rsbm.1972.0010>
- [25] Donovan BT. Geoffrey W. Harris, 1913–1971. *Neuroendocrinology.* 1972;10(2):65–70. <https://doi.org/10.1159/000122079>
- [26] Weddell G. Geoffrey Wingfield Harris, CBE, FRS, MD, B.Chir, Sc.D. (Cantab.). *J Anat.* 1972;113(pt 1):151–154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4567543/>
- [27] Breathnach CS, Moynihan JB. First ladies in laying the foundation of neuroendocrinology. *Ir J Med Sci.* 2013 Mar;182(1):143–147. <https://doi.org/10.1007/s11845-012-0830-9>
- [28] Leng G. The endocrinology of the brain. *Endocr Connect.* 2018;7(12):R275–R285. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0367>
- [29] Klavdieva MM. The history of neuropeptides. *Front Neuroendocrinol.* 1995;16(4):293–321. <https://doi.org/10.1006/frne.1995.1011>
- [30] DuVigneaud V. Trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. *Science.* 1956;123(3205):967–974. <https://doi.org/10.1126/science.123.3205.967>
- [31] .Agre P. Biographical. Estocolmo: NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2003/agre/biographical/>
- [32] Guillemin R. Purification, isolation, and primary structure of the luteinizing hormone-releasing factor of ovine origin. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129(2): 214–218. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(77\)90749-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(77)90749-9)
- [33] Schally AV. Biographical. Estocolmo: NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1977/schally/biographical/>
- [34] Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun.* 1971;43(6):1334–1339. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(71\)80019-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(71)80019-0)
- [35] Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Willians textbook of endocrinology*, 10.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 1115–1286.



# En pacientes con cáncer diferenciado de tiroides:



1. Koehler V, et al. Thyroid 2021 Oct;31(10):1531-154.

2. Cabanillas ME, Lin JJ, Brose MS, et al. Updated efficacy and safety of Larotrectinib in patients with advance tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive thyroid carcinoma. Poster presented at: Annual Meeting of the America Thyroid Association; October 19-23-2022; Montreal, Quebec, Canada, Abstract 108. Data on file. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc., Whippany, NJ.

CF: Respuesta Completa  
PR: respuesta parcial  
SD: Enfermedad estable

PP-NEX-CO-0474-1

Material Técnico/Científico dirigido exclusivamente a Profesionales de la Salud en capacidad de proescribir medicamentos. Si desea informar o reportar un evento adverso o un reclamo técnico de producto asociado a un producto Bayer, por favor, póngase en contacto con su médico o profesional de la salud, su autoridad sanitaria local y/o dirija sus comentarios en: <https://safetrack-public.bayer.com/>

Texto de prescripción Nexavar - Colombia



Texto de prescripción Vitrakvi - Colombia



## Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

# Consenso colombiano para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del hipotiroidismo en población adulta

Hernando Vargas-Uricoechea <sup>1</sup>, Carlos Builes-Barrera <sup>2, 3</sup>, Henry Arenas-Quintero <sup>4, 5</sup>,  
Alejandro Castellanos-Pinedo <sup>6, 7, 8</sup>, Katherine Restrepo-Erazo <sup>7, 9, 10, 11, 12, 13</sup>,  
John Jairo Duque-Ossman <sup>7, 14, 15, 16, 17, 18</sup>, Leonardo Rojas-Melo <sup>10, 19, 20, 21</sup>,  
Mónica Barraza-Gerardino <sup>7, 12</sup>, Gimena Mejía <sup>20, 22, 23</sup>, Eric Hernández-Triana <sup>7, 24, 25</sup>,  
David Vásquez-Awad <sup>26</sup>, Henry Tovar-Cortés <sup>20</sup>, Nelson Guerra-Rodríguez <sup>20, 27, 28</sup>

<sup>1</sup>Grupo de investigación en Enfermedades Metabólicas, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>2</sup>Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Posgrado de Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

<sup>5</sup>Clínica Comfamiliar Pereira, Pereira, Colombia

<sup>6</sup>Hospital Escuela de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup>Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

<sup>8</sup>Hospital San Jerónimo de Montería, Montería, Colombia

<sup>9</sup>Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>10</sup>Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>11</sup>Especialización en Medicina Interna, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

<sup>12</sup>Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>13</sup>Clínica Sebastián de Belalcázar, Cali, Colombia

<sup>14</sup>Instituto de Endocrinología Constantin Ion Parhon, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucarest, Rumania

<sup>15</sup>Federación Latinoamericana de Endocrinología, Pernambuco, Brasil

<sup>16</sup>Latin American Thyroid Society (LATS), Sao Paulo, Brasil

<sup>17</sup>American Thyroid Association, Alexandria (Virginia), Estados Unidos

<sup>18</sup>Facultad de Medicina, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

<sup>19</sup>Centro de Estudios Biosanitarios, Madrid, España

<sup>20</sup>Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>21</sup>Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, Bogotá, Colombia

<sup>22</sup>Hospital San José, Bogotá, Colombia

<sup>23</sup>Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

<sup>24</sup>Endocare, Instituto de Endocrinología y Prevención Metabólica, Bogotá, Colombia

<sup>25</sup>Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

<sup>26</sup>Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>27</sup>Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

<sup>28</sup>Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia

**Cómo citar:** Vargas-Uricoechea H, Builes-Barrera C, Arenas-Quintero H, Castellanos-Pinedo A, Restrepo-Erazo K, Duque-Ossman JJ, et al. Consenso colombiano para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del hipotiroidismo en población adulta. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(4):e818.

<https://doi.org/10.53853/encr.10.4.818>

**Recibido:** 16/Junio/2023

**Aceptado:** 19/Octubre/2023

**Publicado:** 22/Noviembre/2023

## Resumen

**Contexto:** el hipotiroidismo se define como un síndrome caracterizado por múltiples manifestaciones sistémicas, donde cualquiera de los componentes del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides puede estar comprometido; es una entidad altamente prevalente que puede afectar a diferentes poblaciones, independiente de su grupo etario y de sus condiciones biológicas; no obstante, la inespecificidad de sus síntomas y evolución clínica insidiosa generan un reto en la práctica clínica diaria para el oportuno y adecuado diagnóstico, tratamiento o seguimiento de la enfermedad. Independientemente de su etiología y clasificación, actualmente el tratamiento de elección es la levotiroxina (con el objetivo de alcanzar el control bioquímico). Finalmente, el seguimiento del paciente con hipotiroidismo es fundamental para garantizar el control adecuado, el cual permitirá detectar oportunamente las posibles comorbilidades asociadas.

**Objetivo:** definir los criterios para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del hipotiroidismo en Colombia.

**Metodología:** se realizó un consenso tipo Delphi modificado, para ello se escogió un panel de médicos endocrinólogos colombianos, expertos en el manejo de las patologías tiroideas. Los resultados fueron analizados y discutidos a partir en consenso y se resumieron las conclusiones y las recomendaciones en los diferentes aspectos relacionados con el hipotiroidismo.

**Resultados:** se obtuvieron las recomendaciones para el abordaje del paciente con hipotiroidismo en Colombia, incluyendo desde la sospecha clínica, el diagnóstico y el tratamiento, hasta el seguimiento del paciente con la enfermedad, además se generaron consideraciones en poblaciones especiales desde la perspectiva del sistema de salud nacional.

**Conclusiones:** en Colombia es importante disminuir la variabilidad en la práctica clínica diaria, así como fortalecer el conocimiento del personal médico, desde el escenario de atención primaria hasta la atención de alta complejidad, respecto al diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente con hipotiroidismo, con el objetivo de brindar un manejo oportuno y adecuado de la enfermedad.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, diagnóstico, pruebas de función tiroidea, terapéutica, atención primaria de salud, atención secundaria de salud, consenso, Colombia.

## Destacados

- El hipotiroidismo es una condición altamente prevalente en la población adulta (especialmente en mujeres).
- Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son poco específicas, por lo tanto, la base del diagnóstico es meramente bioquímica.
- El tamizaje de hipotiroidismo se debe realizar con la medición de TSH y de T4L, lo que permite la clasificación de primario o central.
- El tratamiento se realiza de manera específica con levotiroxina, teniendo ciertas precauciones en poblaciones de riesgo como el adulto mayor, gestantes o en presencia de otras comorbilidades.
- El seguimiento bioquímico, una vez se decida el manejo con levotiroxina, se debe realizar con TSH (para el hipotiroidismo primario) o con T4L (para el hipotiroidismo central).

✉ **Correspondencia:** Hernando Vargas-Uricoechea, carrera 6 #13N-50, programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Colombia. Correo-e: [hernandovargasuricoechea@gmail.com](mailto:hernandovargasuricoechea@gmail.com)



# Colombian consensus for the diagnosis, treatment and follow-up of hypothyroidism in the adult population

## Abstract

**Background:** Hypothyroidism is defined as a syndrome characterized by multiple systemic manifestations, where any of the components of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis may be compromised; it is a highly prevalent entity that can affect different populations, regardless of their age group and biological conditions. However, the non-specificity of its symptoms and insidious clinical course generates a challenge in daily clinical practice for the timely and adequate diagnosis, treatment or follow-up of the disease. Regardless of its etiology and classification, currently the treatment of choice is levothyroxine, with the aim of achieving biochemical control. Finally, the follow-up of the patient with hypothyroidism is fundamental to guarantee adequate control, which will allow timely detection of associated comorbidities.

**Purpose:** Define the criteria for the diagnosis, treatment and follow-up of hypothyroidism in Colombia.

**Methodology:** A modified Delphi-type consensus was carried out, for which a panel of Colombian endocrinologists, experts in the management of thyroid pathologies, was chosen; Consensus management was performed by a clinical pharmacologist.

The results were analyzed and discussed and, based on the achievement of consensus, the conclusions of the recommendations in the different aspects related to hypothyroidism were summarized.

**Results:** Recommendations for the approach to patients with hypothyroidism in Colombia were obtained, including clinical suspicion, diagnosis, treatment, and follow-up of the patient with the disease, as well as considerations in special populations from the perspective of the national health system.

**Conclusions:** In Colombia, it is important to reduce variability in daily clinical practice, as well as to strengthen the knowledge of medical staff, from the primary care setting to highly complex care, regarding the diagnosis, treatment and follow-up of patients with hypothyroidism, in order to provide timely and appropriate management of the disease.

**Keywords:** Hypothyroidism, Diagnosis, Thyroid Function Tests, Therapeutics, Primary Health Care, Secondary Care, Consensus, Colombia.

## Highlights

- Hypothyroidism is a highly prevalent condition in the adult population (especially women).
- The clinical manifestations of hypothyroidism are not very specific; therefore, the basis of the diagnosis is purely biochemical.
- Screening for hypothyroidism should be performed with the measurement of TSH and free T4, which allows the classification of primary or central.
- The treatment is carried out specifically with levothyroxine, taking certain precautions in risk populations such as the elderly, pregnant women or other comorbidities.
- Biochemical monitoring once management with levothyroxine is decided should be performed with TSH (for primary hypothyroidism), or with free T4 (for central hypothyroidism).

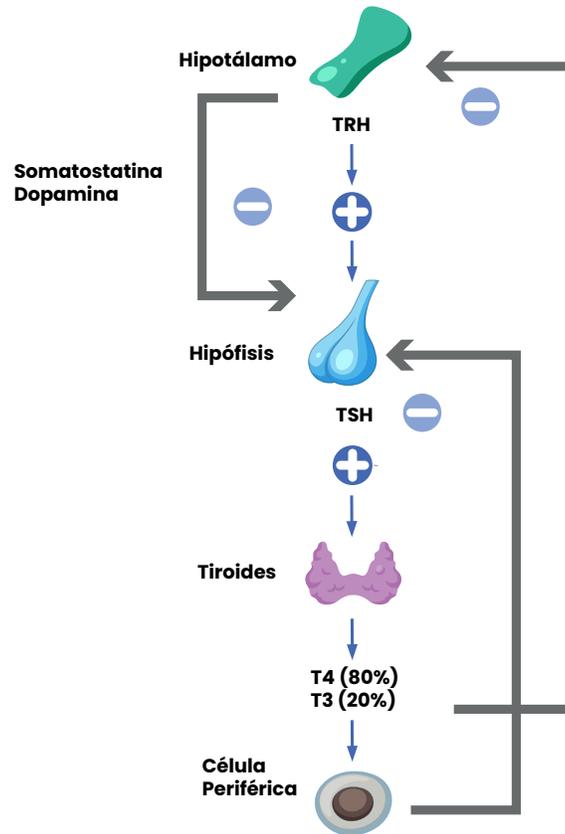
## Introducción

El hipotiroidismo es una patología sistémica caracterizada por una disminución en la producción de hormonas tiroideas, bien sea por una alteración primaria de la tiroides o por otras alteraciones en la regulación de cualquiera de los componentes del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) (figura 1) (1, 2).

Las causas más frecuentes (excluyendo las quirúrgicas) son, principalmente, la autoinmunidad tiroidea y los desórdenes asociados con la ingesta de yodo, adicionalmente, debe considerarse

también la presencia de bociógenos o disruptores endocrinos (3).

La prevalencia de hipotiroidismo en la población general, reportada en estudios realizados en Europa y Estados Unidos, varía dependiendo de la definición utilizada y de la población estudiada (4). Comparaciones no formales de los resultados de estudios realizados en población brasileña (de ascendencia japonesa) y en población japonesa, sugieren que existen diferencias ambientales regionales con respecto al desarrollo del hipotiroidismo (4). En Latinoamérica, la prevalencia



**Figura 1.** Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides

**Nota:** la glándula tiroides está regulada por medio del eje HHT. La TRH estimula la producción y secreción de TSH en la hipófisis. Luego, en las células foliculares tiroideas, la TSH se une a su receptor, lo cual estimula el crecimiento, la diferenciación celular y la síntesis de hormonas tiroideas (T4 y T3), las cuales actúan sobre múltiples células periféricas y también ejercen un fenómeno de retroalimentación negativa sobre la secreción de TRH y TSH (TSH: tirotropina y TRH: hormona liberadora de TSH).

**Fuente:** elaboración propia.

de hipotiroidismo varía según la edad, la raza y el sexo, siendo más frecuente en las mujeres. En Colombia, los estudios de prevalencia de la enfermedad demuestran una alta frecuencia de hipotiroidismo (tanto subclínico como primario), así como de autoinmunidad tiroidea (tabla 1), lo que define al hipotiroidismo subclínico como la presencia de valores elevados de TSH, con tiroxina (T4) libre (T4L) normal (5-7).

Una mayor frecuencia de niveles elevados de tirotropina (TSH) ha sido reportado en mujeres mayores de 50 años, por lo que se ha sugerido especialmente el tamizaje en esta población y en adultos mayores (5, 7). En cuanto al comportamiento clínico del hipotiroidismo, este

incluye desde la ausencia de síntomas clínicos hasta la presencia de manifestaciones clínicas (incluso severas) que afectan la calidad de vida. Para llevar a cabo el diagnóstico, se emplean habitualmente diferentes pruebas bioquímicas que han demostrado ser costo-efectivas (8).

Por su parte, la terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina (LT4) constituye la principal herramienta terapéutica en el manejo de los pacientes, independiente del grupo etario y de otras condiciones biológicas especiales (por ejemplo, embarazo y adultos mayores) (9).

Además, el plan de seguimiento es fundamental en el establecimiento de los objetivos del tratamiento, no solo para confirmar

la efectividad del mismo, sino también para la detección temprana y oportuna de las posibles

comorbilidades que puedan aparecer a lo largo del curso clínico de la enfermedad (10).

**Tabla 1.** Estudios en Colombia que evalúan la prevalencia de hipotiroidismo y autoinmunidad tiroidea en diferentes poblaciones y escenarios clínicos

| Población o subpoblación estudiada  | Edad (n)                | Prevalencia de hipotiroidismo y de autoinmunidad tiroidea  |
|---|-------------------------|--|
| Estudios a nivel hospitalario o en instituciones de salud específicas (estudios descriptivos)                           |                         |  |
| Población proveniente o dependiente de Fuerzas Militares (Bogotá)   | ≥18 (807)               | 24 % tuvieron valores de TSH >4 mUI/L (pero <10 mUI/L) y en el 7,4 % se documentó un valor de TSH >10 mUI/L  |
| Estudios realizados a nivel hospitalario o en instituciones de salud en poblaciones específicas (estudios descriptivos) |                         |  |
| Individuos con VIH/SIDA (Bogotá)  | Adultos (636)           | 15,5 % (determinado por un valor de TSH >4,6 mUI/L).   |
| Pacientes con dislipidemias, con o sin tratamiento farmacológico (Manizales)  | >35 años (206)          | 0,97 % con hipotiroidismo primario y 3,88 % con hipotiroidismo subclínico.   |
| Individuos en terapia dialítica (Cartagena)   | >18 años (350)          | 25,4 % presentó TSH >4,5 mUI/L; dentro de este grupo, 5,7 % tuvo valores de TSH >10 mUI/L.   |
| Pacientes con trastorno psiquiátrico mayor (Bogotá)   | Adultos (105)           | 10,5 % (determinado por un valor de TSH >4,0 mUI/L).   |
| Adultos mayores (Bogotá)  | >60 años (93)           | 32 % de los pacientes recibían suplencia hormonal con levotiroxina. Entre aquellos que no recibían levotiroxina, en 12 de ellos se documentó hipotiroidismo (12,9%). |
| Estudios realizados a partir de fuentes secundarias de información (estudios descriptivos)                              |                         |  |
| Registro de laboratorio especializado (Medellín)  | Todas las edades (5962) | 19 % (determinado por un valor de TSH >4,0 mUI/L y del 5,9 % para hipotiroidismo subclínico.   |
| Estudios de base poblacional (estudios descriptivos, con componente inferencial)  |                         |  |
| Individuos de alto riesgo (Armenia)   | >35 (437)               | 18,5 %, con TPOAb positivos en el 28,9 %   |
| Población escolar (Popayán)   | Escolares (140)         | 10 % (para una TSH >4,0 mUI/L); 42,75 % con TPOAb positivos y 2,87 % con TgAb positivos, 3,62 % tuvieron ambos autoanticuerpos positivos.                            |
| Población adulta (departamento del Cauca)   | ≥18 años (412)          | 20,6 % con TSH >4,0 mUI/L; 5,8 % tuvieron TRAb positivos, 10 % TgAb positivos y 15,6 % TPOAb positivos; 31,3 % tuvieron uno de los tres autoanticuerpos positivos.   |

|  |                      |   |
|--|----------------------|---|
| Población adulta (Popayán)   | ≥18 años (9638)      | 21,1 % para hipotiroidismo subclínico; 7,9 % para hipotiroidismo primario (para un valor de TSH >4,0 mUI/L); la prevalencia de TPOAb positivos fue de 22,3 %; la de TgAb fue de 19,2 % y la de ambos autoanticuerpos fue de 14,1 %. |
| Estudios que evalúan la presencia de hipotiroidismo en gestantes (estudios descriptivos) |                      |   |
| Gestantes de base hospitalaria (Santa Marta)   | Adultas (120)        | 9,9 % para hipotiroidismo subclínico (para una TSH: ≥4 mUI/L y ≤ 10 mUI/L) 4,5 % presentaron TPOAb positivos y 12,61 % TgAb positivos   |
| Gestantes, semanas 6 a la 39 de gestación (Manizales, Armenia y Pereira)                 | >18 a <42 años (467) | 38,75 % (hipotiroidismo global); 22,69 % con hipotiroidismo clínico y 15,99 % con hipotiroidismo subclínico. 12,41 % presentó TPOAb positivos   |

**Nota:** TSH: tirotropina, TPOAb: anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, TgAb: anticuerpos contra la tiroglobulina, TRAb: anticuerpos contra el receptor de TSH.

**Fuente:** adaptado de (5) y (11).

En Colombia, dadas las limitantes socioeconómicas y demográficas, los pacientes con hipotiroidismo tienen dificultades en cuanto al acceso temprano a los servicios de salud con profesionales expertos o especialistas en este campo, además del retraso en la realización de estudios complementarios y en la adquisición de medicamentos para el tratamiento. Esta posibilidad de acceso puede estar asociada con factores como: área geográfica donde vive el paciente (domicilio lejano, precariedad en las rutas de acceso), sitio de ejercicio del profesional en salud, volumen de pacientes para evaluar en sitios de atención primaria o especializada, tipo de afiliación al sistema de salud nacional, entre otros.

Este consenso de expertos se desarrolló con el objetivo de establecer recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del hipotiroidismo en población adulta, que sean de utilidad como orientación tanto a médicos de atención primaria como a especialistas con alto nivel formativo, con el propósito de mejorar los desenlaces clínicos y la morbimortalidad asociada de los pacientes con esta patología en Colombia.

## Objetivos

### General

Definir los criterios diagnósticos, de seguimiento, remisión y recaída del hipotiroidismo en población adulta, en el escenario ambulatorio en Colombia.

### Específicos

- Definir las características demográficas y clínicas que llevan a la sospecha diagnóstica del hipotiroidismo.
- Determinar cuáles son las pruebas diagnósticas necesarias para el diagnóstico del hipotiroidismo.
- Establecer las recomendaciones para el tratamiento del hipotiroidismo.
- Determinar las metas terapéuticas recomendadas una vez iniciado el tratamiento.
- Brindar recomendaciones para el seguimiento a largo plazo.

## Materiales y métodos

La Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) desarrolló un consenso de expertos empleando la metodología Delphi modificada (12). Para considerar a un candidato como idóneo para participar en el panel de expertos se tomaron en cuenta los siguientes criterios descritos por la Joint Commission International (13):

- a. Credenciales: tener un diploma, titulación o profundización en el área que se está tratando.
- b. Experticia: contar con experiencia desde la práctica clínica en el manejo de pacientes con la patología o ser referentes a nivel local, nacional o internacional en el manejo de la enfermedad.
- c. Producción intelectual: tener publicaciones del tema objeto del consenso.
- d. Comportamiento ético con el paciente.
- e. Mejoramiento continuo: tener participación en juntas médicas, entrenamiento y actualización en el tema objetivo del consenso.
- f. No documentación de confluencia de intereses 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 hipotiroidismo en el contexto colombiano, que fueron evaluadas de forma anónima por un grupo de expertos con amplia experiencia en el manejo del hipotiroidismo (endocrinólogos y un gineco-obstetra), elegidos por muestreo no probabilístico.

La evaluación de cada afirmación se realizó empleando una escala tipo Likert (valores de 1 a 9) (14) para posteriormente definir si existía 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, 117 de acuerdo con la escala de Likert. Se definió como consenso que aprueba la afirmación cuando el porcentaje de respuesta grupal obtenido fuese  $\geq$

70%; asimismo, se rechazó la afirmación cuando el valor obtenido fuese  $\leq$  30% y se consideró disenso cuando el porcentaje de respuesta grupal obtenido estuviese entre 31% y 69% (15). 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 en tres bases de datos: PubMed, Embase, Lilacs (anexo 1), además, se realizó una búsqueda no sistemática en Google Scholar y también se consideraron artículos aportados por el panel de expertos que resultaban relevantes para responder a los objetivos del consenso. Se incluyeron para la revisión publicaciones en inglés y en español en el periodo de tiempo entre los años del 2018 al 2023 y fueron descartados artículos publicados en idiomas diferentes a los mencionados o aquellos no disponibles o incompletos.

La evaluación de calidad de la evidencia se llevó a cabo empleando la herramienta del *Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM): Levels of Evidence 2011* (16). Para este consenso se seleccionaron artículos dando prioridad a aquellos con el mejor grado de evidencia (niveles I y II); también se incluyeron artículos de menor nivel de evidencia que aportasen información relevante y de interés para la discusión y respuesta a los objetivos del consenso. Cada miembro del panel realizó la lectura de los artículos incluidos como preparación para las iteraciones.

Las preguntas que debió responder el panel de expertos se formularon a través de la plataforma Google Docs. En este cuestionario se realizaron una serie de preguntas orientadas a 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 las 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 informó de los resultados a los participantes del consenso y se requirió de una segunda ronda de iteración para la discusión en los puntos en los que se obtuvo disenso. Finalmente, se hicieron las recomendaciones de acuerdo con las respuestas obtenidas y se presentaron en una reunión grupal final (anexo 2).

## Recomendaciones de expertos

### Sospecha clínica

1. Se recomienda tener siempre presente la posibilidad diagnóstica de hipotiroidismo en adultos, especialmente en mujeres.
2. Se recomienda tener en cuenta el tiempo transcurrido desde los síntomas

del paciente hasta el diagnóstico de la enfermedad, ya que este puede ser prolongado y difícil de predecir.

3. La identificación del hipotiroidismo en el adulto debe realizarse desde el nivel de atención primaria de salud (médico general o de familia) hasta las diferentes especialidades y subespecialidades, de acuerdo con la presentación clínica particular de cada caso.
4. Se recomienda tener en cuenta que los síntomas y los signos de hipotiroidismo no son específicos, por lo tanto, la evaluación clínica puede ser completamente normal en dichos pacientes (tabla 2).

**Tabla 2.** Principales manifestaciones clínicas documentadas o descritas en individuos con hipotiroidismo

|  |
|--|
| Intolerancia al frío, somnolencia, alteraciones del sueño, bradipsiquia, bradilalia, voz ronca   |
| Piel seca o fría, hipotermia, caída de cabello, uñas débiles y quebradizas, mixedema, madarosis, hiperqueratosis   |
| Mialgias, astenia/adinamia, fatiga con el ejercicio, dificultad respiratoria   |
| Ataxia, síndrome de atrapamiento de nervios periféricos (túnel del carpo), retardo en la fase de relajación de reflejos osteotendinosos (por ejemplo, en el reflejo aquiliano) |
| Alteraciones del ciclo menstrual, galactorrea, infertilidad  |
| Dificultad para concentrarse; disminución del gusto, la visión o la audición; retardo de reflejos osteotendinosos (por ejemplo, aquiliano)                                     |
| Abotagamiento facial, mialgias, calambres, adormecimiento de manos y pies, edema localizado o generalizado   |
| Dislipidemia, bradicardia, hipertensión arterial diastólica, derrame/frote pericárdico, derrame pleural  |
| Anemia, alteraciones del estado cognitivo, oliguria, ascitis   |
| Estreñimiento  |
| Depresión, ansiedad, deterioro del estado anímico, disminución del deseo sexual  |
| Incremento reciente en el peso o dificultad para bajar de peso   |

**Fuente:** elaboración propia.

5. En relación con el efecto de los niveles de yodo sobre la función tiroidea, se recomienda tener en cuenta que este oligoelemento es fundamental para la síntesis de hormonas tiroideas, por lo tanto, su exceso o deficiencia afecta directamente la síntesis de hormonas tiroideas.

### Diagnóstico

6. Se recomienda realizar el tamizaje de hipotiroidismo a través de la medición de la TSH (mUI/l) en diferentes condiciones o situaciones clínicas (tabla 3).

**Tabla 3.** Recomendaciones universales más frecuentemente indicadas para el tamizaje de hipotiroidismo

|   |
|---|
| Cualquier antecedente previo de alteraciones funcionales tiroideas  |
| Presencia de bocio o de anticuerpos tiroideos positivos   |
| Uso previo de medicamentos que alteren la función tiroidea (amiodarona, litio, interferones, etc.) (tabla 4)  |
| Deseo de embarazo   |
| Mujeres con antecedente de infertilidad, hemorragia uterina anormal   |
| Mayores de 60 años, demencia  |
| Enfermedades de origen autoinmune (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal, vitíligo, psoriasis, anemia perniciosa, enfermedad celiaca, miopatías) |
| Dislipidemias (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia de difícil control)   |
| Antecedente quirúrgico de tiroidectomía o lobectomía  |
| Antecedentes de depresión, especialmente la refractaria al manejo convencional  |
| Obesidad, estreñimiento crónico   |
| Síndrome de Down o de Turner  |
| Personas expuestas a radiación ionizante o tratamiento previo con yodo radioactivo  |
| Síndrome de apnea-hipopnea del sueño  |
| Enfermedad por hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica  |
| Antecedentes de hiponatremia o de estados edematosos  |
| Antecedentes o presencia de síndrome del túnel del carpo  |

**Fuente:** elaboración propia.

7. En la anamnesis diagnóstica del hipotiroidismo se recomienda:
- Indagar sobre los antecedentes familiares de disfunción tiroidea.

- Evaluar los antecedentes farmacológicos o la exposición a factores medioambientales que pueden inducir o incrementar el

riesgo de hipotiroidismo (uso de amiodarona, litio, interferones, consumo de sal yodada o no yodada, multivitamínicos, tabaquismo, etc.).

En la tabla 4 se resume un listado de fármacos para tener en cuenta en los antecedentes del paciente (previo al inicio del tratamiento).

**Tabla 4.** Medicamentos y otras sustancias que pueden alterar el funcionamiento tiroideo

|  |  |
|--|--|
| Amiodarona   | Anfetaminas  |
| Estrógenos   | Análogos de somatostatina  |
| Betabloqueadores   | Rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida   |
| Agonistas dopaminérgicos (cabergolina, bromocriptina)  | Inmunosupresores, interferones, antineoplásicos  |
| Litio  | Inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo: sorafenib, imatinib, sunitinib, entre otros); interleuquina |
| Inhibidores de puntos de control (por ejemplo: nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab, entre otros) | Talidomida, etionamida, ácido iopanoico, ipodato   |
| Heparinas  | Hipolipemiantes  |
| Antidiabéticos orales: metformina, sulfonilureas   | Opioides   |
| Glucocorticoides   | Biotina*   |
| Terapia antirretroviral de gran actividad  | Inhibidores de bomba de protones   |
| Antipsicóticos y antidepresivos (ISRS**)   | Suplementos yodados o con selenio, percloratos   |
| Sulfonamidas   | Nitroprusiato  |
| Antitiroideos (metimazol, propiltiouracilo)  | Anticonvulsivantes   |

**Nota:** \*la biotina no altera la función tiroidea, pero sí puede afectar el resultado de las pruebas de laboratorio, se recomienda suspenderla al menos una semana antes de realizar las pruebas de función tiroidea. Adicionalmente, los estrógenos aumentan las globulinas transportadoras de hormonas tiroideas y potencialmente generan falsas elevaciones de la T4 y la T3 totales, \*\*ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

**Fuente:** elaboración propia.

8. Durante el examen físico del paciente con sospecha de hipotiroidismo, se recomienda:
  - a. Examen físico general, focalizándose en las siguientes características: facies abotagada, piel pálida, fría,

- reseca, infiltrada, vitíligo, faneras y anexos (por ejemplo: caída de cabello, madarosis); temperatura corporal, frecuencia cardiaca y presión arterial.
  - b. Realizar un examen segmentario, siendo fundamental la palpación

tiroidea (tamaño, consistencia, nodularidad y presencia de dolor) y la detección de signos de infiltración por mixedema, galactorrea o alteraciones neurológicas (como la disminución de la fuerza muscular o las alteraciones en los reflejos osteotendinosos).

- c. A pesar de una adecuada exploración, el examen físico puede ser completamente normal en una proporción importante de pacientes con hipotiroidismo.

9. Para clasificar la etiología del hipotiroidismo se recomienda la medición de:

- a. T4L.
- b. Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOAb) o anticuerpos antitiroglobulina (TgAb).

Debe tenerse en cuenta que la ausencia de TPOAb no excluye la etiología autoinmune, por lo tanto, el panel de expertos recomienda que, al reportarse negatividad de los TPOAb, debe solicitarse los TgAb.

- c. La ecografía de tiroides es un método de imagen muy útil, no invasivo y relativamente accesible; sin embargo, no debe solicitarse de forma rutinaria, excepto cuando en el abordaje diagnóstico del hipotiroidismo se sospeche o se considere la presencia de bocio (acompañado o no de nódulos tiroideos).

El panel de expertos define que la TSH y la T4L son pruebas que definen el diagnóstico de hipotiroidismo (incluso, orienta a la localización anatómica —hipotiroidismo primario vs. central—); así como también la TSH debe ser la prueba que oriente las metas de tratamiento y seguimiento en la mayoría de los casos; teniendo en cuenta que durante la gestación, una elevación de la TSH debe acompañarse siempre de la medición de la T4L, en este sentido, revisar la recomendación 36 en el anexo

2 para más detalles). Debe tenerse en cuenta que en presencia de hipotiroidismo central, el seguimiento bioquímico debe realizarse con T4L.

10. La confirmación del diagnóstico de hipotiroidismo debe realizarse de la siguiente manera:

- a. TSH como examen inicial, junto con la medición de T4L (de acuerdo con las unidades de medida establecidas por el laboratorio de referencia).
- b. Dado el ritmo circadiano de la TSH, se recomienda que la muestra de sangre sea tomada en la mañana, lo más temprano posible.
- c. Se considera que aquellos pacientes con valores de TSH por encima del límite superior normal esperado para la edad (especialmente si está  $\geq 10$  mUI/l) junto a valores bajos de T4L corresponden a un diagnóstico de hipotiroidismo primario o manifiesto.
- d. Se considera que en individuos con valores de TSH por encima del límite superior normal esperado para la edad, junto a un valor de T4L dentro del rango normal, corresponde a un hipotiroidismo subclínico.
- e. En pacientes con valores de TSH baja o 'inapropiadamente normal' junto al hallazgo de un valor de T4L bajo, se debe sospechar hipotiroidismo central.
- f. En pacientes con hipotiroidismo (primario o subclínico) y positividad de al menos uno de los dos autoanticuerpos tiroideos (TPOAb o TgAb), la etiología debe clasificarse como autoinmune (tiroiditis de Hashimoto).
- g. No se recomienda la medición de T4 total, T3 total y de T3 libre de forma rutinaria para el diagnóstico o seguimiento del hipotiroidismo.

11. Sobre los estudios imagenológicos para el diagnóstico del hipotiroidismo, se recomienda:

- a. El diagnóstico de hipotiroidismo no requiere ecografía de tiroides en forma rutinaria, esta debe considerarse en casos específicos, como la presencia al examen físico de bocio, nódulos, dolor a la palpación tiroidea o en casos donde la evaluación complementaria sea necesaria, por ejemplo, por la presencia de síntomas obstructivos.
  - b. La realización de tomografía axial computarizada no se recomienda de manera rutinaria para el diagnóstico de hipotiroidismo, sin embargo, debe considerarse ante la presencia de bocio con extensión al tórax o al mediastino, cuando haya presencia de síntomas respiratorios obstructivos o en presencia de disfgia, con o sin sialorrea.
  - c. No se recomienda el uso de la gammagrafía tiroidea en el abordaje diagnóstico del hipotiroidismo.
12. Existen múltiples situaciones o condiciones clínicas en las cuales debe considerarse la evaluación o tamizaje de hipotiroidismo (tabla 3).
  13. Existen diferentes patologías endocrinas y no endocrinas que deberán considerarse como diagnósticos diferenciales, también deberá considerarse que estas patologías pueden coexistir con hipotiroidismo. En la tabla 5 se resumen una serie de condiciones o enfermedades endocrinas y no endocrinas que deberán tenerse en cuenta como diagnósticos diferenciales en el paciente hipotiroideo.

**Tabla 5.** Diagnósticos diferenciales del hipotiroidismo

|  |
|--|
| Demencia, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, síndromes depresivos |
| Síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica                             |
| Anemia, síndrome ictérico  |
| Amiloidosis  |
| ICC, bradiarritmias  |
| Hiperprolactinemia   |
| Enfermedad de Addison  |
| Menopausia   |
| Hipopituitarismo   |
| Artritis reumatoide  |
| Hipercalcemia  |
| Obesidad   |
| Enfermedad celíaca   |
| Enfermedad hepática crónica  |
| Deficiencias de vitaminas (hierro, B12, folatos o vitamina D)            |
| Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño                         |

**Fuente:** elaboración propia.

14. En pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo existen varias situaciones y condiciones asociadas en las cuales se recomienda remitir al médico endocrinólogo (tabla 6).

**Tabla 6.** Situaciones y condiciones asociadas en hipotiroidismo en las cuales debe remitirse al endocrinólogo

|  |
|--|
| Gestantes  |
| Antecedentes de cáncer de tiroides   |
| Mujeres con antecedente de infertilidad  |
| Adulto mayor con alto riesgo cardiovascular  |
| Cardiopatía coronaria establecida o insuficiencia cardíaca                         |
| Sospecha de hipotiroidismo central   |
| Presencia de nódulo palpable o encontrado por imágenes                             |
| En presencia de pruebas tiroideas discordantes al momento del diagnóstico          |
| Alto requerimiento de LT4, sin control adecuado de la TSH                          |
| Uso de medicamentos que interfieren con las pruebas tiroideas o con el tratamiento |

**Fuente:** elaboración propia.

### Tratamiento

15. En relación con la utilidad del selenio en el manejo del hipotiroidismo:
- No hay evidencia lo suficientemente contundente sobre el beneficio de la suplementación con selenio para normalizar los niveles de TSH, por lo tanto, el panel de expertos no recomienda su uso en este contexto clínico.
  - No se recomienda la suplementación rutinaria con selenio para mejorar la ecogenicidad tiroidea documentada con ecografía, ni para reducir los niveles de TPOAb o de TgAb.
16. Sobre las recomendaciones nutricionales en pacientes con hipotiroidismo:
- No hay recomendaciones sobre una dieta específica para el paciente con hipotiroidismo, por lo tanto, no se deben excluir alimentos de la dieta; sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos alimentos pueden, potencialmente, alterar las pruebas tiroideas, tales como: nueces, harina de soja o de semillas de algodón, suplementos o multivitamínicos que contengan hierro o selenio, magnesio, yodo, calcio, entre otros. Tampoco se recomienda suprimir el gluten de la dieta de manera universal.
17. Para el inicio del tratamiento farmacológico (por vía oral) con LT4 se recomienda:
- En hipotiroidismo subclínico se recomienda iniciar con una dosis de 25 a 50 mcg/día y realizar un control mediante la medición de la TSH entre las 6 a 8 semanas posteriores

al inicio de la terapia. Debe titularse la dosis hasta lograr la meta de TSH establecida por el médico tratante.

En este sentido, el panel de expertos (y de acuerdo con las recomendaciones internacionales) sugiere considerar el manejo con LT4 en individuos  $\leq 60$  años con hipotiroidismo subclínico y síntomas sugestivos; asimismo, en estos pacientes con TSH inicial  $< 10$  mUI/l y que al recibir tratamiento con LT4 normalicen su valor de TSH, pero en donde persistan los síntomas, podría suspenderse el tratamiento.

También se recomienda el manejo con LT4 independientemente de la presencia de síntomas, siempre y cuando la TSH esté  $> 10$  mUI/l (de forma persistente). Igualmente, podría considerarse el uso de LT4 (con el propósito de normalizar el valor de TSH) en pacientes con hipotiroidismo subclínico y bocio difuso o nodular (o con persistencia del hipotiroidismo subclínico

posterior a una hemitiroidectomía). No se encontró evidencia suficiente para el uso de LT4 para el control de síntomas psicológicos o del peso corporal. También debe tenerse en cuenta que la LT4 puede mejorar (pero rara vez se normaliza) un perfil lipídico 'dislipidémico', especialmente cuando la TSH esté  $> 10$  mUI/l.

- b. En hipotiroidismo primario, la dosis de inicio deberá individualizarse de acuerdo con la condición clínica (valor de TSH) y el peso del paciente (tabla 7).
- c. En pacientes con antecedente de tiroidectomía total por cáncer diferenciado de tiroides (y que requieran suprimir los valores de TSH), se recomienda iniciar con una dosis 2 a 2,2 mcg/kg/día.
- d. El manejo con LT4 deberá continuarse, ajustando la dosis de acuerdo con los niveles de TSH (individualizando de acuerdo con la condición clínica y la edad del paciente) (tabla 7).

**Tabla 7.** Dosis de LT4 de acuerdo con el peso del paciente y su dosis equivalente (aproximada) para individuos con peso promedio de 60 kg

| Valor de TSH (en mUI/l) | Dosis según el peso  | Dosis equivalente (para individuos con peso promedio de 60 kg) |
|-------------------------|----------------------|--|
| $\geq 4,5$ hasta $< 10$ | 0,6 a 0,9 mcg/kg/día | De 25 a 50 mcg   |
| $\geq 10$ hasta $< 20$  | 1 a 1,3 mcg/kg/día   | De 50 a 75 mcg   |
| $\geq 20$               | 1,4 a 1,6 mcg/kg/día | De 75 a 100 mcg  |

**Fuente:** elaboración propia.

18. Sobre la administración de la dosis de LT4 se recomienda:

- a. La ingesta de la LT4 deberá hacerse en estado de ayuno (al menos una hora antes de desayunar) y debe ingerirse con al menos 200 ml de agua, evitando la ingesta simultánea de medicamentos o de otras sustancias que puedan alterar su absorción (tabla 8).

La LT4 debe almacenarse en lugares con temperaturas menores a 30 °C (idealmente, menores a 25 °C, con el

propósito de evitar la degradación del principio activo). No se recomienda almacenar el medicamento en la nevera o en el refrigerador. La LT4 debe permanecer en su blíster original, no se recomienda el uso de pastilleros.

- b. En casos específicos y definidos con su médico tratante, una forma alternativa de administrar la LT4 es en horas de la noche (al menos tres horas posteriores desde la última ingesta alimentaria).

**Tabla 8.** Medicamentos, sustancias y alimentos más frecuentemente descritos que pueden alterar la absorción y el metabolismo de la LT4

|  |   |
|--|---|
| Secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam)  | Quinolonas  |
| Sucralfato, inhibidores de bomba de protones, antagonistas H2  | Resinas de intercambio iónico                                     |
| Bisfosfonatos orales   | Consumo simultáneo con café, leche, té, soja, jugo de uvas        |
| Raloxifeno   | Multivitamínicos que contengan hierro, selenio, calcio o magnesio |
| Quelantes de fosfato (sevelamer, hidróxido de aluminio)  | Carbón activado   |
| Sales de calcio (carbonato, citrato, acetato)  | Picolinato de cromo   |
| Semaglutida oral (aunque este medicamento no modifica la absorción de la LT4, debe tenerse en cuenta que al utilizar la semaglutida oral esta debe suministrarse al menos 30 minutos antes de la ingesta de la LT4) o incluso puede considerarse el cambio de horario de administración de la LT4 en horas de la noche | Dietas aclorhídricas  |

**Fuente:** elaboración propia.

19. Sobre la utilidad del uso de T3, la combinación T3/T4 o el uso de extractos tiroideos en individuos con hipotiroidismo, se concluyó que:
    - a. No se recomienda su uso de forma rutinaria y la decisión de administrar T3 deberá realizarse exclusivamente por el endocrinólogo.
    - b. Bajo este aspecto, podría considerarse el tratamiento con T3 en pacientes con control bioquímico adecuado de la enfermedad, pero con persistencia de los síntomas de hipotiroidismo (y después de descartar otras causas que produzcan estos síntomas).
  20. Para el tratamiento del hipotiroidismo en condiciones especiales se recomienda:
    - a. En individuos con condiciones especiales como insuficiencia cardiaca, arritmias y enfermedad coronaria activa, la dosis de inicio de la LT4 deberá ser menor (por ejemplo: de 12,5 a 25 mcg/día).
    - b. En este grupo de pacientes debe realizarse el ajuste de la dosis de acuerdo con el valor de la TSH (inicialmente cada seis semanas hasta lograr la meta individualizada de TSH).
  21. Respecto a las alternativas terapéuticas de LT4 disponibles en el país y su bioequivalencia se recomienda:
    - a. Existen diferencias en la bioequivalencia de las diferentes presentaciones comerciales de LT4 disponibles en el mercado nacional, por lo tanto, se recomienda mantener la misma presentación que ha logrado el control tiroideo a lo largo del tiempo.
    - b. Se considera que las presentaciones comerciales disponibles de LT4 son similares en eficacia entre ellas, por ende, deberá individualizarse cada caso para seleccionar el tratamiento más adecuado.
  22. No se recomienda la intercambiabilidad entre las diferentes marcas de LT4 disponibles en el mercado, ya que (al tratarse de un fármaco con estrecho margen terapéutico) podría conducir a alteraciones en el perfil tiroideo.
  23. En pacientes que superen una dosis de LT4 > 1,9 mcg/kg/día y en donde adicionalmente no se logre el control bioquímico (y al haberse corroborado la correcta adherencia al tratamiento), debe establecerse el diagnóstico de hipotiroidismo refractario; en estos casos, los pacientes deben ser remitidos al endocrinólogo para el estudio del caso y deberá plantearse una 'prueba de absorción oral de LT4' de manera supervisada.
  24. En pacientes con hipotiroidismo bajo tratamiento con dosis óptimas de LT4 y persistencia de los síntomas, a pesar del manejo y control adecuados, se recomienda lo siguiente:
    - a. Evaluar los diagnósticos diferenciales que produzcan un cuadro clínico similar.
    - b. Después de corregir otras causas de síntomas semejantes al hipotiroidismo y de optimizar los valores de TSH, debe realizarse una evaluación completa del perfil tiroideo (incluyendo T4L y T3L).
  25. Para el monitoreo del paciente con hipotiroidismo primario o subclínico (bajo tratamiento con LT4) se recomienda la medición de la TSH entre cada 6 y 8 semanas hasta lograr la meta establecida, posteriormente puede realizarse una nueva medición a las 12 semanas y el seguimiento posterior puede realizarse entre cada 6 y 12 meses, individualizando siempre de acuerdo con las condiciones del paciente.
- ### Seguimiento
26. Se recomienda en el seguimiento de los pacientes que reciben LT4, lo siguiente:
    - a. Adicionalmente a lo planteado en la recomendación previa (número

- 25), también se podrán realizar las mediciones necesarias de la TSH en casos de descompensación o en presencia de factores que generen cambios en las condiciones clínicas del paciente.
- b. La medición de la T4L se debe realizar para clasificar adecuadamente el diagnóstico de hipotiroidismo (primario, subclínico o central) y siempre debe medirse en el tratamiento y seguimiento de individuos con hipotiroidismo central.
27. El seguimiento puede ser efectuado en atención primaria (por parte del médico general o de familia), con el objetivo de lograr el control bioquímico y alcanzar las metas de TSH (de acuerdo con el grupo etario y con las condiciones clínicas específicas del paciente). En caso de no lograrse un control adecuado, se recomienda su remisión al endocrinólogo.
28. Respecto a los valores de TSH definidos como normales (en la población colombiana), el panel de expertos recomienda:
- a. En individuos de 18 a 60 años, el rango de referencia se establece entre 0,4 y 5,0 mUI/l.
- b. En individuos > 60 años, el rango de referencia se establece entre 0,4 y 6,0 mUI/l.
- Estos rangos de referencia se establecen de acuerdo con la distribución de los valores de TSH en la población colombiana, en relación con los estudios locales y poblacionales publicados, sin embargo, los valores de TSH para considerar el inicio del tratamiento deberán ser individualizados en cada paciente, según la presencia de factores de riesgo y otras condiciones biológicas asociadas. Adicionalmente, el comportamiento de los valores de TSH (según sexo) es homogéneo, por ende, no se han encontrado diferencias significativas de acuerdo con esta variable.
29. Ante algunas situaciones o cambios fisiológicos en el paciente hipotiroideo (bajo tratamiento con LT4) con incremento o descenso en el peso, con el uso de fármacos que interfieran con la función tiroidea o ante la aparición de síntomas de descompensación, se recomienda la medición de los niveles de TSH para ajustar la dosis y remitir al endocrinólogo.
30. En pacientes con perfil bioquímico de hipotiroidismo subclínico confirmado y estable (y en los que no se requiere iniciar tratamiento con LT4), se recomienda la evaluación entre cada 6 y 12 meses, midiendo los valores de TSH y T4L. El seguimiento se deberá individualizar en cada paciente de acuerdo con el criterio del médico tratante.

## *Poblaciones especiales*

### *a. Gestantes*

31. Se recomienda la medición de la TSH en todas las gestantes (y como parte del estudio pregestacional) debido a la alta frecuencia de patología tiroidea en Colombia y como prevención de las potenciales complicaciones en el binomio madre-hijo.

En la discusión del panel de expertos se estableció también que esta recomendación debe ser discutida con la gestante para que, en los casos en donde se decida no medir la TSH, se informe y se expliquen los beneficios del tamizaje y los potenciales riesgos de no realizarlo; por lo tanto, la recomendación final es que en aquellas áreas o sitios en donde se disponga de las condiciones técnicas y financieras, la TSH debe ser evaluada en todas las gestantes (como tamizaje universal) tan pronto como sea posible (desde el momento mismo en que se confirma la gestación o al inicio del primer trimestre o incluso, en la planeación preconcepcional). En áreas o sitios con pobre acceso a las pruebas de laboratorio,

el tamizaje debe reservarse para aquellos casos con factores de riesgo para descompensación (tiroidectomía previa, terapia con yodo radioactivo, diabetes tipo 1, otras enfermedades autoinmunes, multiparidad, bocio, historia previa de hipotiroidismo o hipertiroidismo, pérdidas fetales o positividad de los TPOAb o los TgAbs, o uso de medicamentos que puedan alterar la función tiroidea).

32. Para la gestante sin antecedentes de hipotiroidismo, se considera que el límite superior para la TSH no debe superar en 0,5 mUI/l su valor pregestacional, o establecer un valor máximo de 4,0 mUI/l (cuando el rango de referencia específico de la población local no esté disponible); en nuestro medio, un valor de TSH > 4,0 mUI/l establece el diagnóstico de hipotiroidismo (y deben medirse en ese momento los niveles de T4L para determinar si es un hipotiroidismo subclínico o primario).

El panel de expertos discute ampliamente sobre cuál T4 debe medirse en la gestante y se considera que tanto la T4L como la T4 total son útiles; sin embargo, en caso de medir la T4L, esta debe interpretarse de acuerdo con el trimestre de gestación presente, ya que los valores descienden a medida que avanza el embarazo. En caso de medir la T4 total, esta se debe ajustar por un factor de corrección de acuerdo con la semana de gestación, dicha corrección se debe realizar desde la séptima semana, aumentando en un 5% por cada semana adicional (entre la séptima y la quince) de la siguiente forma:

Multiplique el valor de referencia reportado por un factor de 1,05 en la semana 7; en la semana 8 multiplique por 1,1 y así sucesivamente; a partir de la semana 16, multiplique por 1,5.

33. En relación con las metas de TSH en el estudio preconcepcional y en gestantes, se recomienda lo siguiente:
- Durante la fase preconcepcional de mujeres con hipotiroidismo primario

en tratamiento con LT4, la meta de TSH deberá estar entre 0,5 mUI/l y 2,5 mUI/l.

- El valor normal inferior de la TSH en las gestantes será de 0,1 mUI/l para el primer trimestre, 0,2 mUI/l para el segundo trimestre y 0,3 mUI/l para el tercer trimestre, por su parte, el valor superior normal no debe ser > 4,0 mUI/l durante toda la gestación.

En este sentido, el panel de expertos hace alusión y referencia en las gestantes con presencia de embarazo gemelar (o múltiple), ya que no existe un valor claramente definido sobre el punto de corte inferior 'normal' de la TSH (especialmente en el primer trimestre); puesto que la gonadotropina coriónica puede inducir a una reducción significativa en el valor de la TSH. Este aspecto siempre debe ser evaluado e interpretado por parte del endocrinólogo (en conjunto con el ginecólogo).

- En gestantes bajo tratamiento con LT4, la medición de la TSH deberá realizarse cada 6 semanas durante las primeras 20 semanas de gestación y debe incluirse al menos una medición durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (si la paciente no ha requerido modificaciones de la dosis de LT4).
  - Se recomienda la medición de la TSH a los tres meses posparto y volver a la dosis pregestacional de LT4 (que mantenía a la mujer controlada), desde el posparto inmediato.
  - En gestantes con TPOAb o TgAbs positivos, se recomienda medir la TSH a los 3 y 6 meses posparto, dado su mayor riesgo de desarrollar tiroiditis posparto.
34. En gestantes con hipotiroidismo de cualquier etiología, se recomienda siempre el tratamiento con LT4 y se deberá individualizar y ajustar la dosis

según las condiciones clínicas y las metas de TSH.

35. En gestantes sin antecedentes de hipotiroidismo, con TSH  $\geq 2,5$  y  $< 4,0$  mUI/l, aunque se consideran eutiroideas, se recomienda evaluar los TPOAb (en especial si se dispone de las condiciones técnicas y financieras para su medición). El panel de expertos discute profundamente esta recomendación, al tener en cuenta que la medición universal de los TPOAb en gestantes con el valor de TSH anteriormente anotado incrementa el gasto en salud, por ende, deben discutirse con la gestante los pros y los contras de la medición de los TPOAbs. En este mismo orden de ideas, para las gestantes con TSH entre 2,5 a 4 mUI/l y TPOAb positivos, cobraría mayor relevancia el tratamiento con LT4 (iniciando con una dosis de 50 mcg/día), en especial en aquellas con alto riesgo obstétrico y en otras condiciones (como fertilización asistida o pérdida recurrente del embarazo). En estas situaciones, se recomienda también que estas pacientes sean remitidas al gineco-obstetra y al endocrinólogo. Finalmente, toda mujer con hipotiroidismo bajo tratamiento con LT4 debe ajustarse la dosis, con el propósito de llevar la TSH a un valor  $< 2,5$  mUI/l (antes de la concepción).
36. En gestantes bajo terapia con LT4 se recomienda ajustar la dosis (incrementando desde el momento mismo que se diagnostique el embarazo) en un 30% de la dosis habitual, lo cual equivale, aproximadamente, entre una a dos tabletas adicionales semanales de la misma presentación que ha venido recibiendo. Lo anterior debido al mayor requerimiento de hormona tiroidea durante el embarazo. En gestantes con TSH  $\geq 4,0$  mUI/l, pero con T4L en rango poblacional normal, puede iniciarse la LT4 en dosis de 1,3 mcg/kg/día. En casos en donde la TSH esté  $\geq 10$  mUI/l o donde se encuentre  $\geq 4$  y  $< 10$  mUI/l (junto a una

T4L baja), se recomienda iniciar con una dosis de 1,6–2,1 mcg/kg/día.

### b. Adulto mayor

37. El inicio de la terapia con LT4 en el adulto  $\geq 60$  años, con comorbilidad cardiovascular o arritmia cardiaca, deberá hacerse con una dosis de 12,5 a 25 mcg/día, dicha dosis deberá titularse hasta lograr las metas de TSH de acuerdo con la edad.

## Discusión

El hipotiroidismo es una de las condiciones clínicas más prevalentes en el mundo (5) y se estima que hasta un 99% de los pacientes hipotiroideos presentan hipotiroidismo primario (17); se considera una enfermedad de alta prevalencia en la población adulta de Latinoamérica y en Colombia; su identificación y diagnóstico en el escenario de la consulta externa es habitual, tanto en sitios de atención primaria como en la alta complejidad (6); sin embargo, dada la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas y la ausencia de una caracterización clínica patognomónica (18, 19), esto ocasiona que su diagnóstico e identificación represente un reto, especialmente durante la fase temprana de la enfermedad (17). De acuerdo con lo anterior, el panel de expertos considera que durante la anamnesis y el examen físico existen una serie de manifestaciones clínicas que podrían tenerse en cuenta para orientar el diagnóstico; sin embargo, se enfatiza que ninguna de ellas es patognomónica.

El tamizaje de esta condición es trascendental, específicamente en las poblaciones con mayor riesgo de padecerla (9, 20), así como también el hecho de realizar el diagnóstico en forma temprana, con el fin de evitar la progresión de otras alteraciones en diferentes sistemas u órganos afectados por esta patología (21).

Dentro de la exploración del paciente en quien se sospecha hipotiroidismo, el panel de expertos recomienda que la anamnesis deberá estar orientada principalmente a identificar los antecedentes que aumentan el riesgo de desarrollar hipotiroidismo (22, 23) y a la realización de una exploración física que incluya la adecuada exploración de la tiroides

(24), sin embargo, como se discutió previamente, los pacientes con hipotiroidismo pueden tener un examen físico completamente normal (25).

Adicionalmente, un correcto abordaje en la detección de los casos requiere de un alto índice de sospecha y conocimiento de la enfermedad; no obstante, la detección solo podrá ser confirmada mediante la medición de los valores séricos de TSH (26), considerándose la prueba primordial para realizar el diagnóstico, el seguimiento, y para determinar la efectividad y las metas del tratamiento con LT4 (9); el panel de expertos recomienda siempre la medición de TSH bajo la individualización de cada caso, estableciendo las metas de control según las condiciones biológicas del paciente, así como al rango etario al cual pertenece (27, 28).

Los puntos de corte para la TSH establecidos por el consenso se encuentran alineados con las recomendaciones de diferentes sociedades científicas internacionales y con estudios locales y poblacionales realizados en nuestro medio (9, 11, 29); adicionalmente y de acuerdo con cada caso específico y con el fin de determinar la etiología del hipotiroidismo, se podrá recurrir a pruebas como la determinación de los TPOAbs y los TgAbs (30), así como también a la ecografía tiroidea en la caracterización de la enfermedad nodular (31). Por su parte, es necesario establecer que estas pruebas no se deberán realizar de forma rutinaria a todos los pacientes y su uso estará determinado por el criterio del médico tratante.

En relación al tratamiento, la principal medida terapéutica es, sin lugar a dudas, la administración de LT4 (9). El consenso recomienda tener en cuenta que, debido a las características farmacológicas de la LT4, su administración sea realizada idealmente en ayunas, ya que de esta forma se mejora y se realza su absorción, al igual que la adherencia.

La dosis de inicio se debe individualizar en cada paciente, en función de los valores de TSH (valores de referencia), de las condiciones antropométricas (32, 33) y del hecho de pertenecer a un grupo poblacional especial (por ejemplo, gestantes y adultos mayores) (34) o en pacientes con alto riesgo cardiovascular, arritmias, entre otros (35).

Se considera en general que las herramientas diagnósticas son costo-efectivas (36, 37) al

igual que la terapia de suplencia hormonal con LT4 (38), sin embargo, en los pacientes colombianos se siguen presentando dificultades para establecer la continuidad en el proceso diagnóstico, en el tratamiento y el seguimiento. En nuestros pacientes, esta situación se enmarca en el contexto de las limitaciones en el acceso y en los tiempos adecuados desde el sistema de salud a servicios como las consultas médicas con especialistas en Endocrinología e incluso a los servicios de atención primaria (39), al igual que para la realización de pruebas diagnósticas y de medidas terapéuticas requeridas, aunque esta situación no es general en todos los pacientes y también depende de factores como domicilios lejanos o de difícil acceso, o por el tipo de afiliación al sistema de salud.

Por su parte, el diagnóstico temprano y oportuno de la enfermedad requiere de un alto índice de sospecha clínica (40), esto debe hacerse desde los niveles de atención primaria y se requerirá su remisión al endocrinólogo y a un centro de atención de mayor complejidad para aquellas condiciones clínicas que así lo ameriten, y en donde puedan ser evaluados por un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de la enfermedad (9, 34), puesto que un abordaje inadecuado incrementa la morbilidad y la mortalidad, así como el costo de la enfermedad (41, 42).

Finalmente, es importante destacar la necesidad de fortalecer en Colombia la investigación en este campo, con el fin de caracterizar de mejor manera a los pacientes hipotiroideos y lograr una mejor comprensión del comportamiento de la enfermedad en individuos con características demográficas propias de la práctica asistencial; asimismo, para generar una data que sea el sustrato para la creación de un registro nacional que permita desarrollar estudios con diferentes grupos poblacionales. De esta forma, se podría conocer con mayor precisión y exactitud sus características demográficas y clínicas, además de identificar las posibles variables que puedan modificar el curso clínico, los factores pronósticos para diferentes desenlaces y también para evaluar la evolución en el tiempo de las diferentes comorbilidades asociadas (41-45).

## Conclusiones

- Un creciente número de investigaciones relacionadas con hipotiroidismo han permitido tener una mejor comprensión de su historia natural, las manifestaciones clínicas, la respuesta al tratamiento y las complicaciones derivadas.
- Es trascendental continuar con el desarrollo de estudios específicos en Colombia para mejorar la comprensión del comportamiento y las características de la enfermedad y generar una data nacional con este tipo de pacientes.
- El diagnóstico del hipotiroidismo de forma oportuna requiere de un alto índice de sospecha y una proporción importante de los pacientes deberán ser referidos de forma temprana a un nivel de atención más complejo, donde el manejo debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario con experiencia en la enfermedad.
- Aunque este manejo debe adaptarse a las posibilidades sociales y económicas de cada región, se debe brindar a todos los pacientes (que así lo requieran) el tratamiento con LT4, individualizando las dosis y metas según sus condiciones específicas.
- Es necesario continuar fortaleciendo el conocimiento en torno a esta enfermedad en el panorama nacional, ya que el primer contacto del paciente con el sistema de salud se hace a través de la atención primaria y esa es la razón por la cual este consenso se desarrolló, con la intención de orientar y mejorar la práctica clínica de los profesionales en salud que hacen parte de la cadena inicial de atención y así lograr una intervención adecuada hacia el paciente con hipotiroidismo, mejorando su calidad de vida.

## Contribución de los autores

Hernando Vargas-Uricoechea: conceptualización, análisis formal, adquisición de la financiación, investigación, metodología, supervisión, validación y escritura del documento final; Carlos

Builes Barrera: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Henry Arenas Quintero: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Jhon Duque Ossman: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Katherine Restrepo Erazo: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Alejandro Castellanos Pinedo: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Leonardo Rojas Melo: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; María Mejía López: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Mónica Barraza Gerardino: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Eric Hernández Triana: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Henry Tovar Cortes: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; David Vásquez Awad: análisis formal, investigación, metodología y escritura del documento final; Nelson Guerra Rodríguez: curación de datos, búsqueda de literatura, metodología y estructura del documento final.

## Declaración de fuentes de financiación

El desarrollo de este consenso fue financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) y Laboratorios Abbott. El contenido y las conclusiones son responsabilidad exclusiva de los autores y de la ACE. Laboratorios Abbott no intervino en ninguno de los procesos de elaboración del consenso.

## Conflictos de interés

Los participantes de este consenso recibieron honorarios de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

## Implicaciones éticas

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

## Agradecimientos

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

## Referencias

- [1] Campi I, Dell'Acqua M, Stellaria Grassi E, Cristina Vigone M, Persani L. Unusual causes of hyperthyrotropinemia and differential diagnosis of primary hypothyroidism: a revised diagnostic flowchart. *Eur Thyroid J.* 2023 abr. 17;12(4):e230012. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0012>
- [2] Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- [3] Vargas Uricoechea H, Murillo Palacios J, Ramírez Bejarano LE. Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2020;7(2):87-98 <https://doi.org/10.53853/encr72608>
- [4] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 my.;14(5):301-16. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- [5] Vargas-Uricoechea H. Epidemiología del hipotiroidismo en Colombia ¿en qué estamos y qué sabemos al respecto? *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;7(4):274-6. <https://doi.org/10.53853/encr74641>
- [6] Vargas-Uricoechea H, Pinzón-Fernández MV, Bastidas-Sánchez BE, Jojoa-Tobar E, Ramírez-Bejarano LE, Murillo-Palacios J. Iodine Status in the Colombian Population and the Impact of Universal Salt Iodization: A Double-Edged Sword? *J Nutr Metab.* 2019 abr. 1;2019:1-10. <https://doi.org/10.1155/2019/6239243>
- [7] Builes C, Rosero O, García J. Evaluación de disfunción tiroidea según TSH en una población de Bogotá. *Acta Med Colomb.* 2006;31(2):66-70.
- [8] Guideline Central [Internet]. Estados Unidos: American Association of Clinical Endocrinologist, American Thyroid Association. Hypothyroidism in Adults [citado 2023 abr. 26]. Disponible en: <https://www.guidelinecentral.com/guideline/6855/>
- [9] Tsakiridis I, Giouleka S, Kourtis A, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Thyroid Disease in Pregnancy: A Descriptive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2022 en.;77(1):45-62. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000960>
- [10] NICE: National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Reino Unido: NICE. Thyroid Disease: Assessment and Management NICE Guideline [NG145] 2019 [CITADO 2023 my. 1]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>
- [11] Vargas-Uricoechea H, Agredo-Delgado V, Vargas-Sierra HD, Pinzón-Fernández MV. Prevalence of Functional Alterations and the Effects of Thyroid Autoimmunity on the Levels of TSH in an Urban Population of Colombia: A Population-Based Study. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets.* 2023 my.;23(6):857-66. <https://doi.org/10.2174/1871530323666221128114423>
- [12] 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.
- [13] Joint Commission International [Internet]. Estados Unidos: JCI. Accreditation standards for Hospitals; 2021 [citado 2023 mayo 25]. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- [www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/hospital-and-amc/jci-errata-standards-only\\_7th-ed-hospital.pdf](http://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/hospital-and-amc/jci-errata-standards-only_7th-ed-hospital.pdf)
- [14] Matas A. Diseño del formato de escalas tipo Likert: un estado de la cuestión. *Redie Rev Electrónica Investig Educ.* 2018;20(1):38–47. <https://doi.org/10.24320/redie.2018.20.1.1347>
- [15] Patrão Neves M. Consensus. En: Ten Have H, editor. *Encyclopedia of Global Bioethics* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 2023 sept. 25]. 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)
- [16] OCEBM Levels of Evidence Working Group [Internet]. Reino Unido: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. "The Oxford Levels of Evidence 2"; 2011 [2023 mayo 25]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
- [17] Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019 sept.;36(S2):47–58. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01080-8>
- [18] Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primer.* 2022 my. 19;8(1):30. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
- [19] Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med.* 1997 sept.;12(9):544–50. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.07109.x>
- [20] Reyes Domingo F, Avey MT, Doull M. Screening for thyroid dysfunction and treatment of screen-detected thyroid dysfunction in asymptomatic, community-dwelling adults: a systematic review. *Syst Rev.* 2019 dic.;8(1):260. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1181-7>
- [21] Azizi F. Early Detection and Optimized Management of Thyroid Disease in Pregnancy. *Int J Endocrinol Metab.* 2014 dic. 16;13(1). <https://brieflands.com/articles/ijem-17709.html>
- [22] Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin.* 2023 mzo. 4;39(3):351–65. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2165811>
- [23] Patil N, Rehman A, Jialal I. *Hypothyroidism*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519536/>
- [24] Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front Endocrinol.* 2023 febr. 6;14:1130661. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130661>
- [25] Ross DS. Treating hypothyroidism is not always easy: When to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. *J Intern Med.* 2022 febr.;291(2):128–40. <https://doi.org/10.1111/joim.13410>
- [26] Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med.* 2019 en. 28;39(1):3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>
- [27] Ashraff S, Razvi S. Diagnosis and Treatment of Hypothyroidism. En: Vitti P, Hegedüs L, editores. *Thyroid Diseases: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 391–426. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45013-1\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45013-1_14)
- [28] Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function. *UpToDate.* 2023. <https://www.uptodate.com/contents/laboratory-assessment-of-thyroid-function>
- [29] Builes-Barrera CA, Márquez-Fernández JM, Gómez-Baena RM, Cárdenas-Gómez ML. Valores de pruebas tiroideas (TSH y T4 libre) en una población adulta de la ciudad de Medellín, Colombia. *Rev Colomb*

- Endocrinol Diabetes Metab. 2017;2(4):20-4. <https://doi.org/10.53853/encr.2.4.46>
- [30] Alsifri S, Aljuhani N, Aljedai A, Nasser T, Alsabaan F, Almudaiheem H, et al. Clinical Practice Recommendations for Assessment and Management of Hypothyroidism. *Int J Clin Med*. 2022;13(12):650-78. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2022.1312046>
- [31] Richman DM, Frates MC. Ultrasound of the Normal Thyroid with Technical Pearls and Pitfalls. *Radiol Clin North Am*. 2020 nov.;58(6):1033-9. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.06.006>
- [32] Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):463-83. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09691-9>
- [33] Lipp HP. Administration and Pharmacokinetics of Levothyroxine. En: Kahaly GJ, editor. 70 Years of Levothyroxine [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [citado 2023 abr. 20]. p. 13-22. Disponible en: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-63277-9\\_2](https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-63277-9_2)
- [34] Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 jun.;84(6):799-808. <https://doi.org/10.1111/cen.12824>
- [35] Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine Dose Adjustment to Optimise Therapy Throughout a Patient's Lifetime. *Adv Ther*. 2019 sept.;36(S2):30-46. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01078-2>
- [36] Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):631-48. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.04.002>
- [37] Donnay Candil S, Balsa Barro JA, Álvarez Hernández J, Crespo Palomo C, Pérez-Alcántara F, Polanco Sánchez C. Cost-effectiveness analysis of universal screening for thyroid disease in pregnant women in Spain. *Endocrinol Nutr Engl Ed*. 2015;62(7):322-30. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.03.007>
- [38] Hypothyroidism in adults. Levothyroxine if warranted by clinical and laboratory findings, not for simple TSH elevation. *Prescrire Int*. 2015;24(164):241-6.
- [39] Vargas J, Molina G. Acceso a los servicios de salud en seis ciudades de Colombia: limitaciones y consecuencias. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2009;27(2):121-30.
- [40] El Awad AM, El Gaili DE, Habor AB, Ahmed AM. Hypothyroidism. The need for high degree of suspicion for early diagnosis. *Saudi Med J*. 2001;22(1):76-7.
- [41] Schiff GD. Missed Hypothyroidism Diagnosis Uncovered by Linking Laboratory and Pharmacy Data. *Arch Intern Med*. 2005;165(5):574. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.574>
- [42] Keestra S, Höggqvist Tabor V, Alvergne A. Reinterpreting patterns of variation in human thyroid function. *Evol Med Public Health*. 2021 febr. 26;9(1):93-112. <https://doi.org/10.1093/emph/eoaa043>
- [43] Abuhadba-Cayao KA, Talavera JE, Vera-Ponce VJ, Cruz-Vargas JA. Medical treatment in pregnant women with subclinical hypothyroidism: systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Saúde Materno Infant*. 2022;22(2):227-35. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202200020003>
- [44] Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, Pearce SH, Weetman AP, Perros P. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):230-42. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00625-8>
- [45] Rizzo LF, Mana DL. Treatment of hypothyroidism in special situations. *Medicina (Mex)*. 2020;80(supl. 6):83-93.

**Anexo 1.** Algoritmos y resultados de la búsqueda sistemática en bases de datos

| Base de datos | Algoritmos de búsqueda   | Artículos seleccionados |
|---------------|--|-------------------------|
| Pubmed        | (((Hypothyroidism[MeSH Terms]) OR (Thyroid Diseases[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])) AND ((y_5[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter] OR adult[Filter] OR middleagedaged[Filter] OR middleaged[Filter] OR aged[Filter] OR 80andover[Filter] OR youngadult[Filter])) | 31                      |
| Lilacs        | ((Hypothyroidism) OR (Thyroid Diseases)) AND ((diagnosis) OR (medication therapy management) OR (practice guideline) OR (outcome AND process assessment, health care)) (db:"LILACS") AND la:("en" OR "es") AND (year_cluster:[2017 TO 2022])   | 25                      |
| Embase        | ('Hypothyroidism'/exp OR 'Thyroid Diseases' ) 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)   | 2                       |

**Fuente:** elaboración propia.

**Anexo 2.** Preguntas y resultados del consenso colombiano para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del hipotiroidismo en población adulta

| Afirmación  | Promedio | Mediana | % de respuestas | Resultado |
|---|----------|---------|-----------------|-----------|
| 1. En el paciente con hipotiroidismo la sospecha diagnóstica de la enfermedad es mayor en mujeres   | 8,82     | 9       | 97,98           | Consenso  |
| 2. En el paciente con hipotiroidismo la edad de diagnóstico más frecuente de la enfermedad está entre los 30 y los 40 años  | 6,36     | 5       | 70,71           | Consenso  |
| 3. De acuerdo con su experiencia local, el hipotiroidismo primario (producido por alteraciones propias de la glándula tiroidea) representa más del 95% de todos los casos de hipotiroidismo diagnosticados  | 8,45     | 9       | 93,94           | Consenso  |
| 4. En el paciente con hipotiroidismo, entre la identificación de los síntomas y la confirmación del diagnóstico, suele transcurrir un promedio de tres años (rango de uno a cinco años); este tiempo suele variar dependiendo de las condiciones sociodemográficas del paciente | 7,00     | 9       | 77,78           | Consenso  |
| 5. La progresión en el tiempo para que un paciente con hipotiroidismo subclínico progrese a hipotiroidismo clínico o manifiesto es de 2% a 5% por año   | 7,91     | 8       | 87,88           | Consenso  |
| 6. La identificación y el diagnóstico del hipotiroidismo debe ser realizado a nivel de atención primaria en salud (médico general o de familia)   | 8,00     | 8       | 88,89           | Consenso  |
| 7. La sospecha clínica del hipotiroidismo debe incluir manifestaciones clínicas típicas y atípicas de la enfermedad   | 7,09     | 9       | 78,79           | Consenso  |
| 8a. En el paciente con hipotiroidismo, los síntomas por los cuales este suele consultar con el médico de atención primaria o especialista corresponden a manifestaciones inespecíficas que podrían incluir: [aumento de peso]   | 7,09     | 8       | 78,79           | Consenso  |
| 8b. En el paciente con hipotiroidismo, los síntomas por los cuales este suele consultar con el médico de atención primaria o especialista corresponden a manifestaciones inespecíficas que podrían incluir: [fatiga/debilidad]  | 7,00     | 7       | 77,78           | Consenso  |

|   |      |   |       |          |
|---|------|---|-------|----------|
| 8c. En el paciente con hipotiroidismo, los síntomas por las cuales este suele consultar con el médico de atención primaria o especialista corresponden a manifestaciones inespecíficas que podrían incluir: [caída del cabello]   | 6,36 | 7 | 70,71 | Consenso |
| 8d. En el paciente con hipotiroidismo, los síntomas por las cuales este suele consultar con el médico de atención primaria o especialista corresponden a manifestaciones inespecíficas que podrían incluir: [alteraciones del sueño]  | 6,45 | 6 | 71,72 | Consenso |
| 8e. En el paciente colombiano con hipotiroidismo, los síntomas por las cuales este suele consultar con el médico de atención primaria o especialista corresponden a manifestaciones inespecíficas que podrían incluir: [piel seca]  | 6,45 | 7 | 71,72 | Consenso |
| 8f. En el paciente colombiano con hipotiroidismo, los síntomas por las cuales este suele consultar con el médico de atención primaria o especialista corresponden a manifestaciones inespecíficas que podrían incluir: [alteraciones del estado afectivo (labilidad emocional)] | 6,45 | 7 | 71,72 | Consenso |
| 8g. En el paciente colombiano con hipotiroidismo, los síntomas por las cuales este suele consultar con el médico de atención primaria o especialista corresponden a manifestaciones inespecíficas que podrían incluir: [estreñimiento]  | 6,36 | 6 | 70,71 | Consenso |
| 8h. En el paciente colombiano con hipotiroidismo, los síntomas por las cuales este suele consultar con el médico de atención primaria o especialista corresponden a manifestaciones inespecíficas que podrían incluir: [rigidez muscular/articular]                             | 3,82 | 4 | 42,42 | Disenso  |
| 9a. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [astenia/adinamia]  | 7,27 | 8 | 80,81 | Consenso |
| 9b. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [labilidad emocional]   | 6,36 | 8 | 70,71 | Consenso |
| 9c. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [reflejo tendinoso distal retardado]  | 5,64 | 5 | 62,63 | Disenso  |
| 9d. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [bradipsiquia (enlentecimiento mental)]   | 5,09 | 5 | 56,57 | Disenso  |

|  |      |   |       |          |
|--|------|---|-------|----------|
| 9e. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [alteración del ciclo menstrual] | 7,00 | 8 | 77,78 | Consenso |
| 9f. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [hipercolesterolemia]            | 6,36 | 6 | 70,71 | Consenso |
| 9g. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [obesidad]                       | 6,00 | 7 | 66,67 | Disenso  |
| 9h. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [patologías dermatológicas]      | 6,18 | 7 | 68,69 | Disenso  |
| 9i. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [caída del cabello]              | 7,00 | 8 | 77,78 | Consenso |
| 9j. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [uñas frágiles]                  | 6,36 | 8 | 70,71 | Consenso |
| 9k. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se suelen detectar en el paciente con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo podrían incluir: [piel seca]                      | 7,09 | 8 | 78,79 | Consenso |
| 10a. Las manifestaciones atípicas del hipotiroidismo podrían incluir: [ascitis]  | 5,36 | 5 | 59,60 | Disenso  |
| 10b. Las manifestaciones atípicas del hipotiroidismo podrían incluir: [derrame pleural o pericárdico]  | 7,00 | 9 | 77,78 | Consenso |
| 10c. Las manifestaciones atípicas del hipotiroidismo podrían incluir: [disnea]   | 5,82 | 6 | 64,65 | Disenso  |
| 10d. Las manifestaciones atípicas del hipotiroidismo podrían incluir: [apnea del sueño]  | 7,09 | 9 | 78,79 | Consenso |
| 10e. Las manifestaciones atípicas del hipotiroidismo podrían incluir: [alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía)]   | 5,45 | 5 | 60,61 | Disenso  |
| 10f. Las manifestaciones atípicas del hipotiroidismo podrían incluir: [pérdida de la audición]   | 4,64 | 4 | 51,52 | Disenso  |

|   |      |   |       |          |
|---|------|---|-------|----------|
| 10g. Las manifestaciones atípicas del hipotiroidismo podrían incluir: [demencia]  | 6,36 | 6 | 70,71 | Consenso |
| 11a. En relación con el impacto en los niveles de yodo sobre la función tiroidea [el impacto del yodo sobre la función de la glándula tiroidea se asocia tanto a niveles deficitarios como al exceso de este]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 11b. En relación con el impacto en los niveles de yodo sobre la función tiroidea [la deficiencia de yodo se asocia con hipotiroidismo, bocio, enfermedad nodular, cretinismo, incremento de la sensibilidad de la glándula a radiación nuclear, desenlaces obstétricos adversos (aumento de la tasa de abortos, mortalidad fetal, perinatal e infantil), disminución de la capacidad intelectual y laboral] | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 11c. En relación con el impacto en los niveles de yodo sobre la función tiroidea [el exceso de yodo puede contribuir al hipotiroidismo, incrementando el riesgo de autoinmunidad tiroidea]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12a. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [neonatos]. Nota: esta es una recomendación universal y no hace parte de la discusión final de este consenso   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12b. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [tamizaje pregestacional]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12c. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [mujeres con antecedentes de infertilidad]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12d. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [mayores de 60 años]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12e. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [enfermedades de origen autoinmune (LES, AR, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal, vitíligo, psoriasis, anemia perniciosa, enfermedad celíaca) hiperlipidermia; especialmente hipercolesterolemia]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12f. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [pacientes con antecedentes de radioterapia de cabeza o cuello, o en aquellos que han recibido tratamiento con yodo radioactivo]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |

|   |      |   |       |          |
|---|------|---|-------|----------|
| 12g. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [pacientes con antecedentes quirúrgicos en la tiroides]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12h. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [pacientes con sobrepeso u obesidad]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12i. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [síndrome de Down]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 12j. Se recomienda realizar tamizaje para hipotiroidismo en los siguientes casos [personas expuestas a radiación ionizante]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 13a. Para orientar la anamnesis del diagnóstico de hipotiroidismo se recomienda [indagar sobre antecedentes familiares de disfunción tiroidea]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 13b. Para orientar la anamnesis del diagnóstico de hipotiroidismo se recomienda [evaluar el antecedente de fármacos que alteran la función tiroidea (por ejemplo: amiodarona, litio, interferón alfa, glucocorticoides, heparinas, estrógenos, salicilatos, inhibidores de la tirosina quinasa, biotina, metformina, suplementos yodados, entre otros)] | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 14a. Durante el examen físico del paciente con sospecha de hipotiroidismo se recomienda: [examen físico general focalizándose en las características de la facies, piel (pálida, fría, reseca, infiltrada, vitíligo), faneras/anexos (por ejemplo: caída del cabello), temperatura, frecuencia cardíaca, presión arterial]                              | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 14b. Durante el examen físico del paciente con sospecha de hipotiroidismo se recomienda: [examen segmentario, siendo fundamental la palpación tiroidea (tamaño, consistencia, nodularidad), la detección de signos de infiltración por mixedema, galactorrea y las alteraciones neurológicas]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 14c. Durante el examen físico del paciente con sospecha de hipotiroidismo se recomienda: [a pesar de una adecuada exploración, el examen físico puede ser completamente normal en algunos pacientes]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 15a. Para determinar la etiología del hipotiroidismo se recomienda realizar [anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOAbs)]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |

|   |      |   |       |          |
|---|------|---|-------|----------|
| 15b. Para determinar la etiología del hipotiroidismo se recomienda realizar: [tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH)]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 15c. Para determinar la etiología del hipotiroidismo se recomienda realizar: [tiroxina libre (T4L)]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 15d. Para determinar la etiología del hipotiroidismo se recomienda realizar: [ecografía Doppler de tiroides (en casos o situaciones específicas)]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 16a. Se considerará para el diagnóstico de hipotiroidismo mediante pruebas bioquímicas lo siguiente [TSH como examen inicial para confirmar el diagnóstico; si los valores son elevados pero $\leq 10$ mUI/l, se deberán solicitar los valores de T4L]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 16b. Se considerará para el diagnóstico de hipotiroidismo mediante pruebas bioquímicas [dado el ritmo circadiano de la TSH, se recomienda que la muestra de este parámetro debe tomarse temprano en la mañana]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 16c. Se considerará para el diagnóstico de hipotiroidismo mediante pruebas bioquímicas [que pacientes con valores de TSH elevados y con valores de T4L bajos, corresponden a un diagnóstico de hipotiroidismo primario o manifiesto]                    | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 16d. Se considerará para el diagnóstico de hipotiroidismo mediante pruebas bioquímicas [que pacientes con una TSH elevada, con una T4L normal, cursan con un hipotiroidismo subclínico]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 16e. Se considerará para el diagnóstico de hipotiroidismo mediante pruebas bioquímicas [en pacientes con niveles de TSH bajos o 'inapropiadamente normales', junto a valores bajos de T4L, se debe considerar el diagnóstico de hipotiroidismo central] | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 16f. Se considerará para el diagnóstico de hipotiroidismo mediante pruebas bioquímicas [que pacientes con diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo y positividad de los TPOAbs o TgAbs, la etiología más probable es el de una tiroiditis de Hashimoto] | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |

|   |      |   |       |          |
|---|------|---|-------|----------|
| 16g. Para el diagnóstico de hipotiroidismo mediante pruebas bioquímicas [se recomienda la medición de T3 total en el paciente con hipotiroidismo refractario al tratamiento, no para confirmación inicial del diagnóstico]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 17a. Sobre los estudios imagenológicos para el diagnóstico del hipotiroidismo se recomienda: [realizar ecografía y Doppler de tiroides al momento del diagnóstico, principalmente en pacientes con asimetría glandular o sospecha de nódulos tiroideos tras la exploración física]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 17b. Sobre los estudios imagenológicos para el diagnóstico del hipotiroidismo se recomienda: [realizar TAC de cuello o tórax solo en casos donde se requiera evaluar la presencia de bocio con extensión retroesternal/cérvico-torácico o en presencia de síntomas compresivos (disfagia, disfonía, sialorrea, entre otros)]          | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 17c. Sobre los estudios imagenológicos para el diagnóstico del hipotiroidismo se recomienda: [la gammagrafía y no se recomienda como estudio rutinario de hipotiroidismo]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 18a. Entre las situaciones clínicas en donde debe considerarse la evaluación de hipotiroidismo se podrían incluir [síndrome de Turner]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 18b. Entre las situaciones clínicas en donde debe considerarse la evaluación de hipotiroidismo se podrían incluir [anemia]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 18c. Entre las situaciones clínicas en donde debe considerarse la evaluación de hipotiroidismo se podrían incluir [hiperprolactinemia]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 18d. Entre las situaciones clínicas en donde debe considerarse la evaluación de hipotiroidismo se podrían incluir [depresión y trastornos afectivos bipolares]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 18e. Entre las situaciones clínicas en donde debe considerarse la evaluación de hipotiroidismo se podrían incluir [insuficiencia cardíaca (ICC)]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 19a. Debido a la naturaleza no patognomónica de los síntomas de hipotiroidismo, existen diferentes patologías endocrinas y no endocrinas que deberán considerarse como diagnósticos diferenciales, entre estas se incluyen [patologías endocrinas como: enfermedad de Addison, obesidad, menopausia, hipopituitarismo, hipercalcemia] | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |

|   |      |   |       |          |
|---|------|---|-------|----------|
| 19b. Debido a la naturaleza no patognomónica de los síntomas de hipotiroidismo, existen diferentes patologías endocrinas y no endocrinas que deberán considerarse como diagnósticos diferenciales entre estas se incluyen [patologías no endocrinas como anemia, artritis reumatoide, enfermedad celiaca, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, ICC, mieloma múltiple, deficiencias de B12, folatos o vitamina D, depresión, ansiedad, alteraciones del patrón del sueño, síndrome de fatiga crónica y fibromialgia] | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 20a. Se recomienda en pacientes diagnosticados con hipotiroidismo remitir al especialista ante la presencia de alguna de las siguientes condiciones [gestantes]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 20b. Se recomienda en pacientes diagnosticados con hipotiroidismo remitir al especialista ante la presencia de alguna de las siguientes condiciones [antecedentes de cáncer de tiroides]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 20c. Se recomienda en pacientes diagnosticados con hipotiroidismo remitir al especialista ante la presencia de alguna de las siguientes condiciones [adulto mayor con alto riesgo cardiovascular]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 20d. Se recomienda en pacientes diagnosticados con hipotiroidismo remitir al especialista ante la presencia de alguna de las siguientes condiciones [cardiopatía coronaria conocida asociada]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 20e. Se recomienda en pacientes diagnosticados con hipotiroidismo remitir al especialista ante la presencia de alguna de las siguientes condiciones [ICC]   | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 20f. Se recomienda en pacientes diagnosticados con hipotiroidismo remitir al especialista ante la presencia de alguna de las siguientes condiciones [sospecha de hipotiroidismo central]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 20g. Se recomienda en pacientes diagnosticados con hipotiroidismo remitir al especialista ante la presencia de alguna de las siguientes condiciones [presencia de nódulo palpable]  | 8,87 | 9 | 98,61 | Consenso |
| 21a. En relación con la utilidad del uso de selenio en hipotiroidismo [logra la normalización de la TSH luego de suplementación por un periodo de 3 a 6 meses]  | 3,75 | 3 | 41,67 | Disenso  |

|  |      |     |       |          |
|--|------|-----|-------|----------|
| 21b. En relación con la utilidad del uso de selenio en hipotiroidismo [su uso se relaciona con la disminución de los anticuerpos y la mejoría de la ecogenicidad del tejido tiroideo en pacientes con tiroiditis autoinmune, sin embargo, no existe evidencia concluyente para su recomendación universal] | 7,13 | 7,5 | 79,17 | Consenso |
| 22a. Deben darse algunas recomendaciones nutricionales en hipotiroidismo [no hay recomendaciones nutricionales especiales para el hipotiroidismo manifiesto, excepto para aquellos pacientes que cursen con déficit de hierro, con anemia concomitante o déficit de vitamina B12]                          | 7,38 | 8,5 | 81,94 | Consenso |
| 22b. Deben darse algunas recomendaciones nutricionales en hipotiroidismo [el uso de suplementos nutricionales que contienen yodo o biotina debe tenerse en cuenta cuando se vayan a medir los niveles de TSH y T4L]  | 8,63 | 9   | 95,83 | Consenso |
| 23a. Para el inicio del tratamiento farmacológico con levotiroxina (LT4) se recomienda [en hipotiroidismo subclínico iniciar con dosis de 25 a 50 mcg/día, con control de TSH a las 6-8 semanas]   | 8,38 | 9   | 93,06 | Consenso |
| 23b. Para el inicio del tratamiento farmacológico con LT4 se recomienda [en hipotiroidismo primario o manifiesto, iniciar con dosis de 1,4 a 1,6 mcg/kg/día]   | 7,75 | 8,5 | 86,11 | Consenso |
| 23c. Para el inicio del tratamiento farmacológico con LT4 se recomienda [pacientes con tiroidectomía total, por ejemplo: por cáncer de tiroides y que requieran supresión de la TSH, iniciar con dosis de 2 a 2,2 mcg/kg/día]  | 6,63 | 7,5 | 73,61 | Consenso |
| 23d. Para el inicio del tratamiento farmacológico con LT4 se recomienda [en presencia de arritmias o enfermedad coronaria activa, iniciar con dosis de 0,2 mcg/kg/día]   | 7,38 | 8,5 | 81,94 | Consenso |
| 24a. Se recomienda sobre la administración de la dosis de LT4 [esta deberá realizarse durante el estado de ayuno, idealmente con un tiempo de espera de al menos una hora antes de la primera comida del día]  | 8,88 | 9   | 98,61 | Consenso |
| 24b. Se recomienda sobre la administración de la dosis de LT4 [en caso de no administrarse en la mañana, podrá realizarse en la noche luego de tres a cuatro horas de la última ingesta alimentaria (cena)]  | 8,88 | 9   | 98,61 | Consenso |

|   |      |     |        |          |
|---|------|-----|--------|----------|
| 25a. Sobre la utilidad del uso de la LT3, LT3/LT4 o extractos tiroideos en hipotiroidismo [se recomienda en pacientes que no han logrado control bioquímico o a pesar de que se encuentren en normalidad bioquímica persisten con síntomas]   | 6,25 | 7   | 69,44  | Disenso  |
| 25b. Sobre la utilidad del uso de la LT3, LT3/LT4 o extractos tiroideos en hipotiroidismo [se recomienda iniciar T3 en dosis de 25 mcg/día, dividiendo la dosis total entre dos y tres administraciones diarias]  | 3,00 | 1,5 | 33,33  | Disenso  |
| 25c. Sobre la utilidad del uso de la LT3, LT3/LT4 o extractos tiroideos en hipotiroidismo [si al cabo de tres a cuatro meses no se obtiene mejoría clínica, se debe suspender y continuar solo con LT4]   | 7,38 | 8,5 | 81,94  | Consenso |
| 26a. Para el tratamiento del hipotiroidismo en condiciones especiales se recomienda [en falla cardíaca, la dosis de LT4 debe escalonarse y titularse, iniciando con 12,5–25 mcg/día, realizando los ajustes hasta llevar a la dosis que logre el control individualizado de la TSH]                 | 7,13 | 8,5 | 79,17  | Consenso |
| 26b. Para el tratamiento del hipotiroidismo en condiciones especiales se recomienda [en pacientes con depresión puede iniciarse la LT4 en dosis de 1,4–1,6 mcg/kg/día]  | 6,75 | 7,5 | 75,00  | Consenso |
| 26c. Para el tratamiento del hipotiroidismo en condiciones especiales se recomienda [en obesidad pueden requerirse dosis mayores de LT4]  | 6,38 | 7,5 | 70,83  | Consenso |
| 27a. Respecto a las alternativas terapéuticas de LT4 disponibles en el país y su bioequivalencia se considera que [existen diferencias en la bioequivalencia de las diferentes presentaciones comerciales de LT4, por lo tanto, se recomienda mantener la misma presentación a lo largo del tiempo] | 9,00 | 9   | 100,00 | Consenso |
| 27b. Respecto a las alternativas terapéuticas de LT4 disponibles en el país y su bioequivalencia se considera que [las presentaciones comerciales disponibles en el mercado son similares en bioequivalencia, por ende, se deberá individualizar cada caso para seleccionar el tratamiento]         | 8,50 | 9   | 94,44  | Consenso |
| 28. Sobre la intercambiabilidad del tratamiento con una marca de LT4 a otra, no se recomienda esta práctica, ya que al tratarse de un fármaco con estrecho margen terapéutico, esto puede conducir a alteraciones en el perfil tiroideo   | 8,75 | 9   | 97,22  | Consenso |

|  |      |     |       |          |
|--|------|-----|-------|----------|
| 29. Se recomienda considerar remitir a aquellos pacientes al endocrinólogo cuando la dosis de LT4 sea > 1,9 mcg/kg/día, ya que es sugestivo de un estado de hipotiroidismo refractario, por lo tanto, deberá considerarse un test supervisado de absorción de LT4  | 6,75 | 8,5 | 75,00 | Consenso |
| 30a. Se recomienda en pacientes con persistencia de síntomas, a pesar del manejo y controles adecuados [evaluar diagnósticos diferenciales que produzcan un cuadro clínico semejante]  | 8,88 | 9   | 98,61 | Consenso |
| 30b. Se recomienda en pacientes con persistencia de síntomas, a pesar del manejo y los controles adecuados [realizar evaluación completa del perfil tiroideo]  | 8,25 | 9   | 91,67 | Consenso |
| 31. Se recomienda para el monitoreo del paciente tratado con LT4, monitorizar la TSH cada 6–8 semanas, hasta lograr la meta-objetivo de la TSH; posteriormente, la medición puede hacerse a los tres meses y luego entre cada 6 y 12 meses. Esto deberá individualizarse de acuerdo con cada caso específico y según consideración del médico tratante | 7,38 | 8   | 81,94 | Consenso |
| 32. El seguimiento de los pacientes que reciben LT4 se realiza mediante la valoración clínica y la medición de la TSH  | 7,57 | 9   | 73,61 | Consenso |
| 33. El seguimiento puede ser efectuado en centros de atención primaria por parte del médico general o de familia. En el caso de no lograr un control adecuado, se recomienda su remisión al endocrinólogo  | 7,57 | 9   | 73,61 | Consenso |
| 34. El tratamiento generalmente es permanente y si el paciente se mantiene con niveles normales de TSH y su condición fisiológica estable, sus controles pueden llevarse a cabo cada año   | 7,57 | 9   | 73,61 | Consenso |
| 35. Ante algunas situaciones o cambios fisiológicos en pacientes tratados con LT4 (embarazo, aumento o baja de peso importante, uso de estrógenos orales, anticonvulsivantes, rifampicina u otros fármacos que interfieran con la farmacocinética de la LT4), se recomienda medir los niveles de TSH para ajustar la dosis y remitir al endocrinólogo  | 7,57 | 9   | 73,61 | Consenso |
| 36. Ante un hipotiroidismo bajo tratamiento con LT4, se deberá ajustar la dosis para mantener los niveles de TSH entre 0,5 y 4,5 mUI/l   | 7,57 | 9   | 73,61 | Consenso |

|  |      |   |       |          |
|--|------|---|-------|----------|
| 37. En pacientes con hipotiroidismo subclínico sin tratamiento farmacológico se recomienda que deben ser evaluados (al menos) anualmente con pruebas de función tiroidea (TSH y T4L)   | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 38. Se recomienda la evaluación de la TSH en gestantes y en aquellas personas con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, enfermedades autoinmunes y en las que tienen bocio, anticuerpos antitiroideos, síntomas de disfunción tiroidea, diabetes mellitus tipo 1, historia de aborto o parto prematuro, infertilidad, historia de radioterapia en cabeza o cuello, al igual que en mujeres tratadas con amiodarona, interferón o litio, o en personas provenientes de áreas deficitarias de yodo y en mayores de 30 años | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 39. En gestantes, se considera que el límite de corte superior para la TSH no sea mayor de 0,5 mUI/l del valor presente antes de la concepción o se debe establecer un valor de 4,0 mUI/l cuando el rango de referencia específico de la población local no está disponible  | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 40. En gestantes con hipotiroidismo primario, se recomienda el tratamiento exclusivo con LT4   | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 41. En gestantes con THS entre 2,5–4,0 mUI/l y TPOAbs positivos, se recomienda el tratamiento con LT4 (ver discusión número 39 y recomendaciones del panel de expertos respecto a este ítem)   | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 42. En gestantes bajo terapia con LT4, se recomienda ajustar la dosis, aumentando entre un 30–50% de la dosis habitual, debido a los mayores requerimientos de hormona tiroidea en esta condición  | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 43. El seguimiento se efectúa con determinaciones de TSH en cada trimestre de la gestación   | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 44. La dosis de inicio de LT4 en el adulto mayor debe ser más baja, esta dosis deberá instaurarse y ajustarse gradualmente   | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 45. En el adulto mayor se deberá iniciar la LT4 en dosis de 12,5–25 mcg/día, incrementando la misma de forma paulatina, hasta lograr la meta individual de TSH   | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |

|  |      |   |       |          |
|--|------|---|-------|----------|
| 46. Se recomienda que el rango de TSH debe ser ajustado en el adulto mayor (bajo tratamiento con LT4) a valores entre 3-6 mUI/l, con el fin de evitar la sobredosificación de la LT4 y disminuir el riesgo potencial de complicaciones como fibrilación auricular y osteoporosis | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |
| 47. Los pacientes que superan la dosis de LT4 > 1,9 mcg/kg/día y que no logran el control bioquímico, aún con buena adherencia al tratamiento, se considera que presentan hipotiroidismo refractario. En estos casos, se recomienda la remisión al endocrinólogo                 | 7,57 | 9 | 73,61 | Consenso |

**Fuente:** elaboración propia.



# Línea Metabólica

## SOLUCIONES INTEGRALES

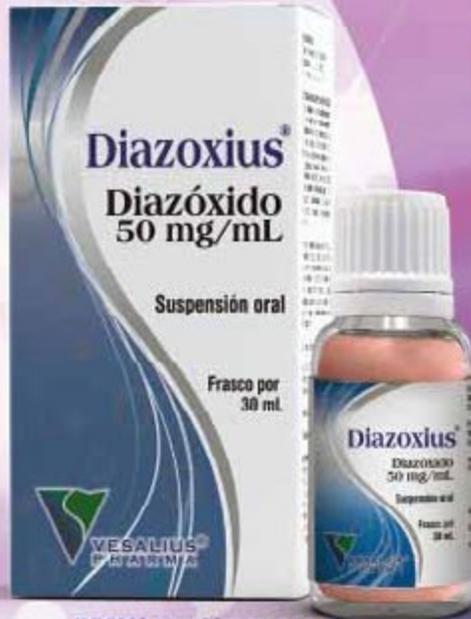
### En medicamentos para el control y tratamiento de los trastornos endocrinos



INVIMA 2019M-0019368



Código QR  
Ficha técnica  
Flocurtin



INVIMA 2019M-0019093



Código QR  
Ficha técnica  
Diazoxius



INVIMA 2021M-0020316



Código QR  
Ficha técnica  
Cinaltius



Prize to the Medical  
by Achievement  
for a better life  
2011 - 2012



Asesoría y solicitudes de  
productos en general



Vesalius Pharma  
Carrera 21A #170-33  
Bogotá D.C., Colombia.  
[www.vesaliuspharma.com](http://www.vesaliuspharma.com)

PBX: (+57) 60 1 742 2288  
CEL. (+57) 318 717 0158



VESALIUS<sup>®</sup>  
PHARMA

# 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

# ¿Cómo sobrevivir a fin de año teniendo DM2?



Muchos pacientes con **DM2** no saben qué alimentos son los más adecuados, cómo controlar sus **niveles de azúcar en sangre** o incluso cómo incorporar el ejercicio de manera adecuada en estas festividades.

Por eso, no olvide compartir con sus pacientes recomendaciones para tener en cuenta este fin de año y que celebren sin remordimientos<sup>1</sup>, algunos ejemplos son:



Aumentar el **consumo de grasas** saludables como: aceite de oliva, frutos secos y pescado.



Salir a caminar, trotar o incluso montar bicicleta al menos **3 veces por semana**.



¡**Dejar** de fumar!



**Evitar** el consumo de alcohol.



Aprender **técnicas de relajación**.



¡Estas acciones, le ayudarán no solo a sus pacientes si no también a usted, a **disfrutar de las festividades** de una manera responsable!



CONOCE MÁS



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

## NOTAS

DM2: diabetes mellitus tipo 2; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio glucosa tipo 2; ICFer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

## REFERENCIAS

1. Prevención de la diabetes: 5 consejos para tomar el control. (2023, marzo 24). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/type-2-diabetes/in-depth/diabetes-prevention/art-20047639>

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



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN  
ELEGIRANDO EL CÓDIGO QR



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN  
ELEGIRANDO EL CÓDIGO QR

Material exclusivo para el cuerpo médico Colombiano. Material sujeto a derechos de propiedad intelectual. Este material podría contener conceptos u opiniones que son responsabilidad de los autores y no comprometen las opiniones del laboratorio auspiciante. Algunos materiales pueden mencionar productos, por favor tenga en cuenta que la información de seguridad de los mismos puede cambiar, consulte la información vigente en la Dirección Médica de Boehringer Ingelheim S.A., Teléfono: (+601) 319 91 00, e-mail: [medfora.co@boehringer-ingelheim.com](mailto:medfora.co@boehringer-ingelheim.com) Dirección: Carrera 11 No. 84A-09 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. Código: NPR-CO-100154.

Jardiance®  
(empagliflozina)\*

Boehringer  
Ingelheim